

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Enzalutamid (neues AWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Mai 2015  
von 11.58 Uhr bis 13.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Prof. Dr. Franzen  
Frau Dr. Pfiffner  
Herr Theeuwes  
Herr Dr. Tuschl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Dr. Vipotnik  
Frau Yates

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Herr Dr. Johannes  
Herr Reckmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen zur Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens für ein Produkt, das angewandt wird bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen vorangegangener Therapien.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30.03.2015, die bei Männern unter 75 Jahren einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht, bei Patienten von 75 Jahren oder älter einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Wir werden uns heute hier im Rahmen der mündlichen Anhörung zum einen mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob es sinnvoll ist, die Unterscheidung in diese beiden Patientenpopulationen anzustellen, oder nicht. Wir werden uns mit der Frage beschäftigen müssen, was die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in ihrer Stellungnahme adressiert, dass Abirateron zunehmend der Therapiestandard in dieser Klasse sei. Wir werden uns beschäftigen müssen mit Verzerrungspotenzialen bei den Sicherheitsendpunkten. Hier sind ja Analysen nachgereicht worden. Dann werden wir uns beschäftigen müssen mit der Patientenrelevanz von radiografisch progressionsfreiem Überleben und dem Parameter Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.

Insgesamt einige Fragestellungen, die spannend sind, wobei ich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen möchte: Der G-BA wird sich sicherlich, insbesondere nach der hier anstehenden Nutzenbewertung, mit der Fragestellung befassen müssen, was bei künftigen Nutzenbewertungen dieser Klasse eine adäquate Vergleichstherapie ist, was Therapiestandard ist. Das ist ja immer Basis für jedwede Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Im konkreten Fall wäre, wenn Abirateron, das ja zum Teil mit einem relativ guten Zusatznutzen hier beim G-BA beurteilt worden ist, zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen wäre, wahrscheinlich auch das, was das IQWiG jetzt als Zusatznutzen für den hier in Rede stehenden Wirkstoff gegenüber Abirateron gesehen hat, anders ausgefallen, und es hätte nicht mehr so einen deutlichen Sprung gegeben, sodass ich glaube, dass das eine wichtige Frage ist, die wir in die Zukunft gerichtet beantwortet müssen, die aber jetzt erst einmal für die hier konkret im Raum stehende Nutzenbewertung nicht von so zentraler Bedeutung ist. Aber, wie gesagt, es ist auf alle Fälle wichtig, über diese Fragestellung zu sprechen.

Wir führen heute wie immer Wortprotokoll. Deshalb, wenn Sie gleich Ihre Stellungnahmen abgeben, bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder Gesellschaft nennen.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit kontrollieren. Wir haben heute hier zu dieser Anhörung Herrn Professor Franzen, Frau Dr. Pfiffner, Herrn Theeuwes und Herrn Dr. Tuschl, dann Herrn Professor Ludwig und Herrn Dr. Wille für die AkdÄ, dann Frau Dr. Vipotnik und Frau Yates von Janssen, dann Herrn Dr. Johannes und Herrn Reckmann von medac sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa, die ja schon bei der vorherigen Anhörung da waren. Herr Professor Wörmann fehlt noch.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit einer kurzen Einführung des pharmazeutischen Unternehmers zu den aus seiner Sicht auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG hier noch zu adressierenden wichtigen Fragen beginnen und ihn auch bitten, möglichst Stellung zu den von mir angesprochenen Fragen zu nehmen. Danach würden wir in eine Frage- und Antwortrunde gehen. – Kurz noch für das Protokoll: Gerade ist Herr Wörmann eingetroffen.

Wer von Ihnen möchte beginnen? – Herr Tuschl, bitte schön.

**Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf für den betroffenen Hersteller die eingereichte Stellungnahme zusammenfassen und die aus unserer Sicht wesentlichen Punkte nochmals herausstellen. Lassen Sie mich zunächst sagen, dass wir uns über die insgesamt positive Dossierbewertung gefreut haben, insbesondere darüber, dass das IQWiG nicht nur gesagt hat, wie es nach seiner Auffassung nach nicht geht, sondern an einer Stelle bei der Lebensqualität sogar einen eigenen konstruktiven Lösungsweg eingebracht hat. Das begrüßen wir ausdrücklich.

Auch wenn die IQWiG-Bewertung, soweit wir das überblicken, eine außergewöhnlich gute ist, wollen wir nicht einfach sagen: Belassen wir es dabei. – Auch eine gute Bewertung ist nicht automatisch in allen Punkten zutreffend. Im Einzelnen bleibt zu hinterfragen – Herr Vorsitzender hat es bereits angesprochen –, ob die vorgenommene Unterteilung der Gesamtpopulationen in zwei Altersgruppen sachgerecht ist. Und dann geht es natürlich um die Dauerbrenner: Ergebnissicherheit bei Vorliegen von nur einer Studie, Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens und Saldierung der auf Endpunktebene gewonnenen Ergebnisse für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Fangen wir mit der Unterteilung der Gesamtpopulation in die beiden Altersgruppen „jünger als 75 Jahre“ und „75 Jahre oder älter“ an. Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter sehen wir nur beim Endpunkt „Gesamtüberleben“. Bei all den anderen relevanten Endpunkten sehen wir eine solche Effektmodifikation nicht. Und auch beim Gesamtüberleben ist der p-Wert des Interaktionstestes ziemlich nah an der Schwelle von  $p = 0,20$ ; das heißt, der Hinweis für die Interaktion ist ziemlich schwach. Zudem ist in der Altersgruppe der unter 75-Jährigen der Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Enzalutamid signifikant. Lediglich die Effektstärke ist geringer ausgeprägt. Eine hinreichende Begründung für eine Subgruppenbildung ist somit nicht ersichtlich, zumal eine Subgruppenbildung auch für die Versorgung keinerlei Relevanz hätte. In beiden Altersgruppen ist ein Zusatznutzen gegeben. Und in beiden Altersgruppen wäre auf Basis aller Endpunkte der Zusatznutzen als erheblich zu bewerten, was übrigens auch das IQWiG so sieht.

Das IQWiG glaubte allerdings an einer Stelle, Ausmaß gegen Ergebnissicherheit abwägen zu müssen, was nach unserer Auffassung nicht geht. Ansonsten hätte bereits das IQWiG sinnvollerweise einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation vorschlagen müssen. Insbesondere lässt sich aus der PREVAIL-Studie – und auch hier steht unsere Auffassung nicht im Einklang mit der des IQWiG – sehr wohl „Beleg“ als Aussagewahrscheinlichkeit ableiten. Die kontroverse Auffassung, ob das möglich ist oder nicht, rührt daher, dass bei einem der im Methodenpapier des IQWiG genannten Kriterien, wann bei Vorliegen von nur einer Studie ein Beleg angenommen werden kann, weitgehend unklar bleibt, wie es zu erfüllen ist. Es geht dabei um die Konsistenz der Ergebnisse innerhalb der Studie. Es ist nirgends festgelegt, wie die zu prüfenden Teilmengen der Studienzentren zu bilden sind. Erfahrungen aus früheren Verfahren helfen nicht weiter, da die Anforderungen des IQWiG hier über verschiedene Bewertungen hinweg variieren, was, wie Sie zugeben werden, ein ziemlich unbefriedigender Zustand ist. Es wäre zu wünschen, dass einmal verbindlich gesagt wird, wie man sich den Nachweis für das Erfülltsein dieses Kriteriums vorstellt, und dass dabei keine in der Praxis unerfüllbaren Forderungen aufgestellt werden.

Jedenfalls sind wir nach wie vor der Ansicht, dass bereits die Auswertungen, die im ursprünglichen Modul 4 unseres Dossiers enthalten waren, die Konsistenz der Studienergebnisse über die analysierten geografischen Regionen hinweg zeigen. Warum das IQWiG die Analyse gerne anders haben möchte, wird nicht näher begründet – so als wäre das aus sich selbst heraus verständlich. Ist es aber nicht. Wir glauben, dass unser Vorgehen genauso gut oder genauso schlecht wie das des IQWiG ist. Die a priori definierten Analysen haben wir der Vollständigkeit halber für alle Endpunkte mit unserer Stellungnahme nachgereicht. Aber egal, wer was wie analysiert hat, niemand hat einen relevanten Ef-

fekt gefunden. Aus all den verfügbaren Daten und Auswertungen ergibt sich kein ernstzunehmender Anhaltspunkt, der die Konsistenz der Ergebnisse über die Regionen hinweg infrage stellen würde. Deshalb halten wir unsere Schlussfolgerung aufrecht, dass die PREVAIL-Studie die Ableitung eines Beleges erlaubt. Nach unserem Verständnis fordert das Methodenpapier des IQWiG nichts, was wir nicht gezeigt hätten.

Der nächste Punkt, den ich ansprechen möchte, ist die Betrachtung des progressionsfreien Überlebens, des PFS. Dieser Endpunkt wird in der frühen Nutzenbewertung von IQWiG und G-BA regelhaft verworfen, obwohl er von den Zulassungsbehörden akzeptiert und als wichtig erachtet wird. Auch Fachgesellschaften sprechen sich für die Berücksichtigung dieses Endpunktes aus. Das Argument bei unserer Nutzenbewertung lautet, das PFS, da mittels bildgebender Verfahren erhoben, wäre nicht per se patientenrelevant und als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wäre es nicht validiert. Unsere Auffassung hingegen ist, dass es sich beim PFS in der vorliegenden Nutzenbewertung um einen patientenrelevanten Endpunkt sui generis handelt. Wir betrachten es gerade nicht als Surrogat für irgendetwas anderes. Die Patienten der PREVAIL-Studie befinden sich noch in einem relativ frühen Krankheitsstadium. Hier repräsentiert das PFS das Fortschreiten der Erkrankung. Wenn eine lebensbedrohliche Erkrankung fortschreitet und der Patient das erfährt, beeinflusst ihn das auf vielfältige Weise. Damit ist die Patientenrelevanz doch unmittelbar gegeben. Wir möchten deshalb nochmals betonen, dass PFS aus unserer Sicht zu berücksichtigen ist, da wir dessen Patientenrelevanz als evident betrachten.

Das Gleiche trifft auch auf den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Therapie“ zu. Auch diesen Endpunkt hatte das IQWiG nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

In beiden Endpunkten zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Enzalutamid. Und damit sind wir bereits bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Fassen wir noch einmal zusammen: Sogar wenn beim Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Alter angenommen würde, zeigt sich ein Zusatznutzen in genügend anderen Endpunkten, sodass das Gesamturteil auch in der Gruppe der unter 75-Jährigen „erheblich“ lauten müsste. Auch insofern macht es keinen Sinn, die Gesamtpopulation zu unterteilen. Anhand der vom IQWiG aufgestellten Relevanzkriterien würde sich folglich ein erheblicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ergeben. In der Lesart des IQWiG wäre es ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, aus Astellas-Sicht aus den zuvor genannten Gründen ein Beleg.

Nun trifft aber die Entscheidung über den Zusatznutzen nicht das IQWiG, sondern bekanntlich der G-BA. Und es steht außer Frage, dass der G-BA hier einen großen Ermessensspielraum hat und Wertentscheidungen einfließen lassen muss. Zudem wissen wir alle, dass der G-BA bei der Zuerkennung der Kategorie „erheblich“ sehr zurückhaltend ist, da er sehr stark auf die Heilung der Erkrankung abstellt, die als wesentliches Kriterium für einen erheblichen Zusatznutzen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung niedergelegt ist. Eine solche aber wird es bei onkologischen Erkrankungen zumindest auf absehbare Zeit nicht geben. Aber die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung kennt nicht nur die Heilung. Auch die anderen genannten Kriterien, wie zum Beispiel eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer oder eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, müssen bewertet werden, was der G-BA sicher tun wird.

Die Antwort auf die Frage zu finden, wie „erheblich“ und „langfristig“ im Einzelfall zu konkretisieren sind, ist dabei sicher nicht einfach, und eine allgemeingültige Antwort wird es vermutlich gar nicht geben. Wenn man nun jeden Endpunkt der PREVAIL-Studie einzeln anschaut und dann fragt: „Ist das wirklich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, oder bedeutet dieses Ergebnis wirklich eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen?“, könnte es leicht passieren, dass man

diese Fragen verneint. Jeder Effekt für sich erscheint nicht so überwältigend, dass er gleich an einen erheblichen Zusatznutzen denken lassen würde. Aber müsste man hier nicht auch das Muster der Ergebnisse über die verschiedenen Endpunktkategorien hinweg anschauen und bewerten? Müsste nicht auch der besonderen Evidenzlage von Enzalutamid Rechnung getragen werden? – Hierzu möchten wir nochmals herausstellen, dass in jeder Endpunktkategorie ein Zusatznutzen von Enzalutamid nachgewiesen wurde. Mit Ausnahme der Nebenwirkungen gibt es sogar in jeder Kategorie mindestens einen Endpunkt mit dem Ausmaß „erheblich“, und das schon allein bei den Endpunkten, die das IQWiG in die Nutzenbewertung einbezogen hat, die also unstrittig sind. Das heißt, sogar bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Sorgenkind so vieler Bewertungen, hat das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen gefunden. Das ist nun wirklich nicht alltäglich.

Schauen wir im Quervergleich auf andere Verfahren, deren Ergebnis ein beträchtlicher Zusatznutzen war, und vergleichen wir die IQWiG-Bewertungen, die diesen Beschlüssen zugrunde lagen, erscheint ein beträchtlicher Zusatznutzen für Enzalutamid als zu wenig. Wir sind folglich sehr gespannt, wie der G-BA mit der außergewöhnlichen Evidenzlage von Enzalutamid umgehen wird.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Tuschl. – Fragen? Anregungen? Wünsche? – Bitte schön, Herr Nell.

**Herr Dr. Nell:** Ich habe folgende Frage. Wir waren etwas erstaunt: 2,2 Monate im Gesamtüberleben, das fanden wir relativ gering, insbesondere, weil es ja Patienten sind, die noch in einem etwas besseren Zustand, in einer besseren Verfassung sind. Wenn man das jetzt im Vergleich zum medianen Überleben bei Enzalutamid nach Docetaxel sieht oder auch bei dem Präparat Abirateron in demselben Anwendungsgebiet, fanden wir das ein bisschen gering. Vielleicht könnten Sie uns da noch etwas erläutern? Ich möchte auch die Kliniker fragen, wie sie das einschätzen.

**Herr Theeuwes (Astellas Pharma):** Die Vorlaufzeit ist gering in dieser Studie. Die Mediane sind nicht sicher einzuschätzen; die genannten zwei Monate sind so nicht sicher, es sind Schätzungen. In den neuen Überlegungen bzw. Analysen haben wir vier Monate Differenz im Median.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nell, Nachfrage?

**Herr Dr. Nell:** Abschließend: Das wäre also praktisch die finale Auswertung?

**Herr Theeuwes (Astellas Pharma):** Ja, die vier Monate ist die finale.

**Herr Dr. Nell:** Vier, okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Franzen ergänzend, dann Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Vielleicht kann ich da noch ergänzen. Dies war ja die erste Interimsanalyse, weil das Data Committee gesagt hat, die vorselektierten Endpunkte, die zum Studienabbruch führen sollten, rechtfertigen, die Studie zu entblenden; das ist ja dann zu dem Zeitpunkt auch erfolgt. Auf diesem Datenschnitt beruhen die Daten, die dem Dossier zugrunde liegen. Dementsprechend ist die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten relativ kurz. Jetzt, in einem kürzlich nachgereichten Datenschnitt – Sie haben es ja sicherlich auch der Presse entnommen – ist ein sehr viel längeres Überleben der Patienten unter Enzalutamid im Vergleich zu Placebo gefunden worden, wobei diese Analyse dann natürlich wiederum unter dem Vorbehalt steht, dass natürlich nach Ent-

blindung auch die Patienten, die auf Placebo waren, dann auf eine wie auch immer geartete Verumtherapie geschickt sind, entweder Enzalutamid oder irgendein anderes Verum – Docetaxel oder auch Zytiga® oder wie auch immer –; das heißt, dass dann natürlich sowohl die Patienten im initialen Verumarm also auch die im Placeboarm auf Verum sind und sich dann dieser Vorteil letztendlich wieder verkürzt. Nichtsdestotrotz hat sich in dieser nachgereichten Datenanalyse der Überlebensvorteil trotz dem Faktum, dass beide Gruppen dann auf Verum sind, noch einmal verdoppelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Franzen. Dann Herr Professor Wörmann und danach Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube ganz grundsätzlich, dass wir in den nächsten Jahren beim Prostatakarzinom wahrscheinlich wenig Unterschiede sehen werden, weil ja vier wirksame Substanzen danach noch möglich sind, die alle zu einer Überlebenszeitverlängerung führen: Docetaxel – wurde schon genannt –, Abirateron, Radium-223 und Cabazitaxel; alles hier auch besprochen. Selbst wenn Provenge®, das Sipuleucel-T, inzwischen vom Markt genommen ist, sind es immer noch vier Substanzen. Trotzdem würde ich Ihnen schon zustimmen.

Obwohl ein dramatisch gutes PFS rauskommt, das sich so nicht ins Overall Survival übersetzt, könnte es trotzdem, glaube ich, schon auch so interpretierbar sein, dass nicht unbedingt bei jedem ganz früh Enzalutamid eingesetzt werden muss. Man kann es vielleicht auch kompensieren, indem es durch Cross-over vielleicht etwas später eingesetzt würde. Wir testen ja immer dann, wenn Cross-over da ist, frühe gegen späte Therapie. Es wird wahrscheinlich eine Reihe von Cross-over-Patienten geben, die so lange leben, dass sie Enzalutamid dann eben auch in der späteren Situation noch bekommen, zum Beispiel nach Docetaxel. Wir haben es auch so interpretiert: PFS ist dramatisch gut, aber Overall Survival ist relativ wenig betroffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zunächst eine allgemeine Bemerkung. Herr Nell, wenn man sich die onkologischen Wirkstoffe anschaut, die seit 2000 zugelassen sind – wie Sie wissen, sind es weniger als 50 Prozent, bei denen überhaupt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde –, dann sieht man, dass der Median des Gesamtüberlebens bei 2,2 Monaten liegt; das ist eine große Analyse, die gerade publiziert wurde. Von daher befindet sich Enzalutamid in guter Gesellschaft. Das ist ein absoluter Durchschnittswert. Insgesamt sind diese Werte für Onkologen natürlich enttäuschend, sowohl was die durchschnittliche PFS-Verlängerung als auch das Gesamtüberleben angeht.

Zweiter Punkt, kleine Korrektur: Weder die EMA noch die FDA geben sich – Stand 2015 – damit zufrieden, wenn nur das progressionsfreie Überleben verlängert wird. Im Gegenteil, sie schreiben in ihren Guidances klipp und klar, dass sie erwarten, dass, wenn das PFS verlängert wird, gleichzeitig auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Patient Reported Outcomes gezeigt wird. Das konnte in diesem Fall ja gezeigt werden, also dieser kombinierte Endpunkt PFS plus gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das ist sicherlich ein Plus. Das muss man auch positiv bewerten angesichts der mangelhaften Daten bei den meisten onkologischen Wirkstoffen zu dieser Situation.

Der dritte Punkt – das sehe ich genauso wie Herr Wörmann – ist, dass wir, wie wir auch in unserer Stellungnahme klar betont haben, im Jahr 2015 natürlich gerne vergleichende Daten zu den jetzt verfügbaren Therapieoptionen sehen würden. Dass das bei einer Studie, zu der die Rekrutierung 2010 begonnen hat, nicht möglich war, leuchtet uns ein. Deswegen haben wir auf diesem Punkt auch gar nicht weiter beharrt. Trotzdem bin ich mir ziemlich sicher – ich habe Patienten sowohl mit dem einen

als auch dem anderen Wirkstoff in dieser klinischen Situation behandelt; ich nehme an, das gilt auch für Herrn Wörmann –, dass keine großen Unterschiede herauskommen werden, sollte es irgendwann doch einmal eine Head-to-Head-Studie geben.

Von daher hat die AkdÄ in ihrer Beurteilung dafür plädiert, genauso wie bei Abirateron aufgrund der vorgelegten Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen zu erkennen, aber keinen erheblichen. Wir halten – das haben wir auch in unserer Stellungnahme klar gesagt – diese Unterteilung in altersabhängige Subgruppen für nicht sinnvoll, einmal, weil der Interaktionstest nicht sehr überzeugend ist, und zum Zweiten, weil wir fest davon überzeugt sind, dass die biologischen Merkmale und natürlich auch die individuelle Situation der Patienten – nicht jeder mit 75 hat die gleiche Konstitution – viel wichtiger sind als eine Altersunterteilung in größer/kleiner 75. Von daher sind wir in unserem Resümee zu der Einschätzung gekommen, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, allerdings kein erheblicher. Auch Abirateron hat, wie Sie wissen, in dieser Situation einen beträchtlichen Zusatznutzen bekommen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch einmal auf den Punkt „Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie“ eingehen. Sie hatten angemerkt, dass erstens das Vorgehen inkonsistent sei und dass zweitens die Angaben im Methodenpapier nicht nachvollziehbar seien bzw. dass man nicht wisse, was man damit anfangen solle. Um einen Beleg abzuleiten, brauchen wir für gewöhnlich zwei Studien, weil man – das ist nun einmal ein Grundsatz der Wissenschaft – Ergebnisse verifizieren soll. Jetzt ist hier die Frage, ob diese eine Studie ausreicht, um als Replikation ihrer selbst zu dienen, und ob das Merkmal „Region“, wie Sie es gewählt haben, das adäquate Merkmal dafür ist. Es gibt ein Stratum, das heißt „Rest der Welt“; das ist ein relativ heterogenes Stratum. Wenn man innerhalb dieses Stratums zum Beispiel relativ inkonsistente Ergebnisse hat, macht man es dadurch weniger präzise und kann sich quasi eine Pseudokonsistenz schaffen.

Sie hatten im Dossier Daten vorgelegt, die nach Ländern sortiert waren, zumindest für den Endpunkt Gesamtüberleben, allerdings fehlten uns da noch die Interaktionstests. Die Frage ist: Warum? Es wäre Ihnen – das haben wir in der Dossierbewertung auch so geschrieben – ja möglich gewesen, in der Stellungnahme solche Daten nachzureichen. Deswegen wollte ich fragen, warum Sie das nicht gemacht haben, sondern bei Ihrer Einteilung nach Regionen geblieben sind.

**Frau Dr. Pfiffner (Astellas Pharma):** Zu dem Thema Subgruppen/Regionen haben wir uns viele Gedanken gemacht. Sie können sich erinnern, schon in unserer Post-Chemo-Dossierbewertung hatten wir uns überlegt, wie man am besten Subgruppenanalysen macht, und waren da ja schon dabei, dass die Region, wie wir es a priori hatten, nicht ausreichend war. Deshalb hatten wir uns überlegt: Sie hatten damals in der mündlichen Anhörung davon gesprochen, dass man gepoolte Zentrumsanalysen machen sollte, hatten aber keine Rationale dazu gegeben, wie man es machen könnte. Bei Apixaban haben wir gesehen, dass es auch möglich war, mit a priori definierten Regionen einen Beleg aus einer Studie zu bekommen. Wir hatten trotzdem überlegt, wie man die Konsistenz nachweisen kann, und zwar, wie man nachweisen kann, dass es in Deutschland im Vergleich zu den anderen Regionen konsistente Ergebnisse sind. Deshalb haben wir für uns gewählt, a posteriori zwei Subgruppen zur Region zu machen, einmal Deutschland vs. Europa und zusätzlich Europa vs. Rest der Welt, um noch zu zeigen, dass die Ergebnisse konsistent sind. Wir haben darauf verzichtet, die a priori definierte Region zusätzlich noch einmal für alle Endpunkte darzustellen. Diese Ergebnisse haben wir jetzt wiederum in unserer Stellungnahme nachgereicht, um auch hier bei der a priori definierten Subgruppe vollständig zu sein. Für uns war das Poolen der deutschen Zentren schwierig, da wir ja nur



13 Zentren mit 83 Patienten haben. Es erschien uns schwer, eine adäquate Lösung für das Poolen der Zentren zu finden, deshalb haben wir uns für Deutschland als Region entschieden im Vergleich zu den anderen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine Anmerkung dazu. Wenn man Deutschland herausnimmt und sich das im Vergleich zum Rest anschaut, ist eher die Frage: Sind die Ergebnisse aus dem Rest der Welt anwendbar auf die deutsche Situation? – Das ist, glaube ich, nicht die Frage, um die es hier geht. Hier geht es darum – wie gesagt –: Ist die Studie geeignet, als Replikation ihrer selbst zu dienen? Da geht es, glaube ich, nicht darum, Deutschland herauszunehmen, weil die Studie in Deutschland durchgeführt worden ist, sondern darum, ob der Effekt über verschiedene und sinnvoll gewählte Strata konsistent ist. Wie gesagt, Region ist dadurch, dass es ein Stratum wie „Rest der Welt“ gibt, gegebenenfalls zu inhomogen in sich selbst, sodass da, wie gesagt, Pseudokonsistenzen herauskommen. Im Methodenpapier steht ja drin: insbesondere zu Studienzentren. – Das heißt, wenn man Zentren sinnvoll zusammenfasst, weil ein Zentrum gegebenenfalls zu klein ist, zum Beispiel nach Ländern sortiert, wie Sie es ja auch für das Gesamtüberleben gemacht haben, dann ist das sicherlich ein Schritt in die richtige Richtung, um zu zeigen, dass die Daten insgesamt konsistent sind. Das ist so ähnlich, wie Sie es jetzt für das Gesamtüberleben gemacht haben, wobei dazu noch ein Interaktionstest gehören würde, damit man sich ein genaues Bild machen kann.

**Frau Dr. Pfiffner (Astellas Pharma):** Für uns war es, wie gesagt, aufgrund der Bewertung nicht ganz klar, wie wir jetzt weiter vorgehen sollten. Zum einen haben Sie bemängelt, dass die a priori definierte Region für alle Endpunkte fehlt. Zum anderen war uns noch immer nicht klar, wie man das Zentrums-poolen machen könnte. Wenn Sie jetzt sagen, es wäre gut gewesen, die Interaktionsterme zu den Ländern vorzulegen, dann ist das für uns schon ein sehr hilfreicher Hinweis, aber das haben wir aus der Nutzenbewertung so leider nicht gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Direkt dazu. Dieses Verfahren war auch nach unserer Auffassung – das haben wir so auch in der Stellungnahme geäußert – höchst inkonsistent. Schon im letzten Verfahren zu Enzalutamid wurde diskutiert, was man einreichen sollte, einzelne Zentren oder Regionen. Da wurde einmal gesagt, regionenspezifische Auswertungen seien nicht geeignet. Beim letzten Verfahren zu Apixaban waren dann regionenspezifische Auswertungen wiederum dabei, zum Teil allerdings sehr große Regionen, wo Afrika und asiatischer Raum mit Europa zusammengefasst waren. Das hatte dem IQWiG ausgereicht, um hier von „Hinweis“ auf „Beleg“ hochzustufen. Eine konkrete Vorgabe, was geeignete Zentrenpools ausmacht, ist das somit nicht. Nach unserer Auffassung lässt sich daraus nicht antizipieren, was in einem konkreten Fall tatsächlich als adäquat einzustufen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine direkte Antwort darauf. Bei Apixaban gab es ein relativ inhomogenes Stratum, das hieß, glaube ich, Europa, Afrika und mittlerer Osten. Es war aber klar, dass über 80 Prozent der Patienten aus Europa kamen. Dadurch wird es – das ist damals auch geprüft worden – natürlich wieder in sich konsistenter. So ist das zu sehen.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Entschuldigung, ich hätte noch einen Kommentar dazu. – Aber da wäre es dann hilfreich zu wissen, ab wann diese Grenze gilt. Sie sagen, bei Apixaban waren 80 Prozent aus Europa, deswegen habe Ihnen das in diesem Fall ausgereicht. In der hier vorliegenden PREVAIL-Studie sind etwa 50 Prozent der Patienten aus Europa. Es wäre hilfreich, einen konkre-

ten Cut-off zu haben, dass man sagt: 80 reicht, 75 reicht, 50 nicht. Letztendlich bemängeln wir – das ist für uns als pharmazeutischer Unternehmer eine Situation, mit der wir definitiv nicht umgehen können –: Solange nicht klar definiert ist, welche Kriterien das IQWiG sehen will, um eine solche Hochstufung zu machen, lässt sich – nicht nur für die Nutzenbewertung, sondern auch für die Planung zukünftiger onkologischer Studien – das Design und auch die Zentrenauswahl nicht so steuern, um am Ende in der Nutzenbewertung tatsächlich eine Hochstufung bei Vorliegen nur einer Studie, was im onkologischen Bereich ja nun nicht anders geht, zu erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis, Herr Vervölgyi, dieses Bemängeln und dieses Streben nach Planbarkeit. – Herr Müller, bitte.

**Herr Müller:** Wir haben für 2014 zum Gesamtüberleben tatsächlich nur diese Daten von zwei Monaten. Sie sagen „erheblich“. Zwei Monate sind ja nun wahrscheinlich eher nicht langfristig und nicht nachhaltig. Sie hatten angesprochen, dass Sie einen neuen Datenschnitt haben, der ein Gesamtüberleben von vier Monaten zeigt. Den habe ich in Ihrer Stellungnahme nicht gefunden. Haben wir die Daten denn jetzt von Ihnen oder nicht?

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Diese Daten aus dem zweiten Datenschnitt sind hier nicht vorgelegt worden, weil sie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch gar nicht vorgelegen haben. Diese Daten sind erstmals vor 14 Tagen auf dem EAU-Kongress präsentiert worden und sind deswegen zum jetzigen Zeitpunkt auch nicht Grundlage dieser Nutzenbewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben diese Daten aber eben erwähnt. Deshalb ist die Frage: Haben Sie ein Interesse, dass diese Zahlen zum Gegenstand der Nutzenbewertung gemacht werden, oder nicht? Wenn Sie ein Interesse haben, wieso haben Sie diese auf dem Kongress vorgestellt, nicht aber zumindest parallel dem G-BA vorgelegt? Was spricht dafür, was spricht dagegen? Das ist die Fragestellung, die Herr Müller adressiert.

Herr Tuschl hat eben mit sehr viel Inbrunst an die Empathie und an das Gefühl des G-BA appelliert und hat gesagt: Ihr müsst hier beurteilen, was erheblich und langfristig ist; ihr habt auf der Basis der AM-Nutzen-Verordnung Bewertungen vorzunehmen. – Sie wissen, dass es eine relativ gefestigte Spruchpraxis gibt, bei der es auch eine Differenz zwischen den Bewertungen des IQWiG und des G-BA gibt – darauf hat Herr Tuschl ja rekurriert –: Das IQWiG geht davon aus, dass aufgrund eines mathematischen Algorithmus ab einem Wert x oder y ein erheblicher Zusatznutzen zu generieren ist, der G-BA tut das nicht. Wir haben heute vorliegen, bezogen auf die Gesamtpopulation, zwei Monate, bezogen auf die Population der über 75-Jährigen, sieben Monate; über die Unterteilung und deren Sinnhaftigkeit haben wir uns ja eben unterhalten. Aber selbst mit sieben Monaten bei den 75-Jährigen – es geht ja nicht um einen Monat vs. acht Monate, sondern, wenn ich das richtig sehe, um 25,1 vs. 32,4 – wäre hochproblematisch, daraus jetzt auf der Basis der bestehenden Spruchpraxis des G-BA einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten. Deshalb die Frage: Können und wollen Sie uns dazu noch etwas nachliefern? Oder sagen Sie: „Das ist halt so. Lest euch die Kongressunterlagen durch, dann könnt ihr mal gucken, was ihr damit anfangt“? Das ist hier schlicht und ergreifend die Fragestellung.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Zwei Anmerkungen dazu. Erstens. Der pharmazeutische Unternehmer müsste in der nur dreiwöchigen Stellungnahmefrist, die ihm zugestanden wird, sozusagen für das Modul 4 – das hat ja einen großen Umfang, ist beidseitig bedruckt – quasi einen neuen Datenschnitt innerhalb von drei Wochen über alle Endpunkte als komplett neue Ausfertigung nachlie-

fern, sozusagen eine neue Auswertung dieses Moduls erstellen. Das ist so selbst der pharmazeutischen Industrie nicht möglich.

Zweitens, zum Datenschnitt nach Entblindung der Studie. Die Daten, die ins Dossier eingeflossen sind, sind die Daten der Patienten, die zu dem Zeitpunkt, wo die Studie entblindet worden ist, ausgewertet worden sind. Je mehr nachfolgende Datenschnitte Sie machen, desto mehr verwässern Sie natürlich das eigentliche Ergebnis der Studie, weil natürlich zu dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie letztendlich alle Patienten, die im Placeboarm sind, auf eine Verumtherapie switchen. Letztendlich wird ein möglicher Unterschied, den Sie zeigen, immer weiter verwässert, je länger beide Patientengruppen auf einer Verumtherapie sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur um hier keinen falschen Zungenschlag zu bekommen und keine unnötige dramaturgische Verschärfung: Sie müssen gar nichts. Das ist der erste Punkt. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme angesprochen und haben auf die Frage von Herrn Nell gesagt: Wir sehen Verbesserungen. – Ob man das jetzt in Gestalt einer kompletten Überarbeitung des Moduls zeigen muss, das ist eine Frage, über die wir gar nicht zu diskutieren brauchen. Es geht nur darum: Gibt es einigermaßen belastbare Zahlen, die wir in irgendeiner Form bewerten und verwerten können? – Wir haben auch nicht mehr Zeit als Sie, auch wir müssen hier fristgebunden entscheiden. Vor dem Hintergrund war das eher als Hilfestellung und Geste an Sie gedacht. Wir müssen uns aus meiner Sicht nicht zwangsläufig darüber unterhalten.

Wenn Sie sagen, je mehr jetzt entblindet wird, umso mehr verändert sich das, und deshalb ist das, was da als Datenschnitt vorliegt, eine Tendenzaussage, die man aber, sage ich mal, so wissenschaftlich belastbar noch nicht in den Raum stellen kann, außer dass daraus eine Tendenz ableitbar ist, die das beantwortet, was Herr Nell gefragt hat, und die auf das rekurriert, was Herr Ludwig sagt, dass man sich bei den verschiedenen Wirkstoffen wahrscheinlich auf einem gleichen Niveau einpendelt, dann ist das eine klare Aussage, mit der man auch etwas anfangen kann. Das ist dann auch plausibel. – Herr Franzen, dann Herr Ehrmann, dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Ein Hinweis dazu. Es ist, wie gesagt, die Frage, welchen Aspekt man sich dort herausgreifen will. Wenn man sich die Überlebenszeit anschauen möchte, um eine Bewertung machen zu können, wie es im Vergleich zu Abirateron aussieht, wo eben eine andere Überlebenszeit ist, dann könnte man diese Daten natürlich problemlos schnell nachliefern. Das ist etwas, was jetzt kein so umfangreiches Dossier erfordert. Das wäre ohne Probleme möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, direkt dazu? – Nein, okay. Dann Herr Ehrmann, Frau Müller und Herr Ludwig.

**Herr Ehrmann:** Ich spreche für den Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe und hätte mehrere Fragen. Die erste. Können Sie uns die aktuellen Daten zum Gesamtüberleben, die auf dem Kongress der European Association of Urology veröffentlicht worden sind, nachliefern, damit wir uns damit beschäftigen können? Es ist ja erheblich, wenn sich das Gesamtüberleben quasi verdoppelt haben sollte.

Die zweite Frage. Haben Sie inzwischen auch Daten zu den Subgruppen von Patienten, die eine totale Androgendeprivation erhalten haben, das heißt, die zusätzlich zum LHRH-Analogen noch ein Antiandrogen erhalten haben? Denn es kommt aus der gleichen Familie wie Enzalutamid und hat vielleicht ähnliche Nebenwirkungen, wenn nicht auch ähnliche Hauptwirkungen. Also, es ist für uns ganz wichtig zu wissen, ob dieses zusätzliche Antiandrogen wie Flutamid und Bicalutamid noch einen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Die dritte Frage. Es gibt ja spezifische Nebenwirkungen von Antiandrogenen, auch von Enzalutamid – das kenne ich aus den persönlichen Erfahrungen von Betroffenen –, und das sind Brustwachstum und Brustschmerzen, Gynäkomastie und Mastodynie. Zu meinem Erstaunen habe ich weder in der PREVAIL-Studie noch in weiteren Unterlagen, die bisher vorgelegt wurden, konkret bezifferbare Aussagen darüber gefunden. Da das die Patienten und deren Lebensqualität erheblich betrifft, wünsche ich mir, dass da, wenn das möglich ist, noch Daten nachgeliefert werden.

Die vierte Frage. Welchen Einfluss haben die Folgetherapien? Es ist ja eine sehr frühzeitige Entblindung eingetreten, sodass verschiedene Medikamente wie Docetaxel oder Abirateron eingesetzt wurden. Man weiß inzwischen, dass Docetaxel geringere Kreuzresistenzen nach Enzalutamid erzeugt als Abirateron. Haben Sie entsprechende Subgruppenergebnisse? Es herrscht auf Seiten der Patienten eine große Unsicherheit, mit welchem Medikament sie anfangen sollen, weil sie Angst haben, dass Kreuzresistenzen auftreten. Darauf erwarten wir dringend Antworten. – Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Ich hoffe, ich kriege das jetzt alles hintereinander hin. – Zum ersten Punkt. Die Überlebensdaten für den zweiten Datenschnitt können wir – das hatten wir ja gerade schon diskutiert – gerne nachliefern.

Zur Frage der Gynäkomastie. Im vorliegenden Dossier hat eine Auswertung der Nebenwirkungen nach den MedDRA-Terms stattgefunden. Da ist die Gynäkomastie einer der Terms, nach denen gesucht wurde. Es ist ja eine bekannte Nebenwirkung von Enzalutamid, die so auch in die Fachinformation aufgenommen worden ist. Uns hat es auch überrascht: Es hat sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen dem Placeboarm und dem Verumarm bezüglich dieser Nebenwirkung gezeigt. Letztendlich ist das erst einmal das Ergebnis, das in der PREVAIL-Studie so herausgekommen ist. – Herr Wörmann, vielleicht direkt dazu?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, dazu muss man wissen – das wissen Sie ja –, dass ein Teil der Patienten potenziell prophylaktisch vorher bestrahlt worden ist, schon bei der ersten Androgensuppression. Das heißt, man kann diese Analysen nur dann machen, wenn man sieht, dass es wirklich gleich verteilt ist. Deswegen bin ich nicht ganz so überrascht, weil das den Patienten heute doch relativ häufig frühzeitig angeboten wird. Dann dürfte das später keinen Unterschied mehr machen.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Dann zur Frage nach den Patienten mit der totalen Androgenblockade, also wie viele Patienten sozusagen auch noch Bicalutamid haben. Das waren in der Gesamtstudie insgesamt nur 39 Patienten. Davon verteilten sich nach Randomisierung 9 dieser Patienten in den Verumarm und 30 in den Placeboarm. So viel dazu.

Zu den Folgetherapien – das betrifft den Punkt, den ich eben schon mit Herrn Nell diskutiert habe –: Natürlich haben nach Entblindung fast alle Patienten Folgetherapien bekommen. Um Ihnen einen Überblick zu geben: Von den 845 Patienten im Placeboarm haben 81,1 Prozent – das sind 685 Patienten – eine Folgetherapie bekommen, die sich, wie nicht anders zu erwarten, relativ heterogen aufspaltet, also 59,6 Prozent der Patienten haben Docetaxel bekommen, 49,3 Prozent Abirateron, 17,6 Prozent Cabazitaxel, 29,5 Prozent Enzalutamid und dann noch Radium und Sipuleucel-T. Das sind die Folgetherapien der Patienten, die im Placeboarm waren und die dann natürlich subsequent nach Entblindung auf eine effektive Therapie umgestellt worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die Fragen waren beantwortet, Herr Ehrmann, oder?

**Herr Ehrmann:** Ich habe noch eine Zusatzfrage, und zwar betrifft sie die Vergleichbarkeit. Schon sehr frühzeitig, ich glaube 2012, war Abirateron auf dem Markt. Im Follow-up – das haben Sie eben erwähnt – ist diese Behandlung eingegangen. Sie haben sich bestimmt Gedanken darüber gemacht, wie das mit der indirekten Vergleichbarkeit ist. Haben Sie schon konkrete Daten aus Ihren Auswertungen, dass aus einem indirekten Vergleich ein Vorteil für Enzalutamid hervorgehen könnte? Das ist ja heute die eigentliche Fragestellung. Man fragt ja nicht mehr: „Warte ich ab?“, sondern: „Nehme ich zum Beispiel Abirateron?“. – Danke.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Das ist eine spannende Frage. Ich glaube, die Urologen wären, wie die Patienten letztendlich auch, sehr dankbar, wenn ich diese Frage zum jetzigen Zeitpunkt beantworten könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir weder aus direkt erhobenen Daten noch aus einem indirekten Vergleich wirklich einen Hinweis, welche Sequenz die bessere sein könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich würde noch anfügen, ohne dass mir das zu- steht, dass es aus geschäftspolitischen Interessen auch schlecht wäre, wenn Sie diese Frage jetzt beantwortet hätten, weil man sich damit auch die Zusatznutzenbewertung und die weitere Diskussion hätte sparen können. Aber das nur außerhalb des Protokolls. Wir unterstellen jetzt einfach, dass es bislang jedenfalls noch keine gefestigte Evidenz im direkten Vergleich der beiden Substanzen gibt.

Jetzt haben wir Frau Müller, Herrn Ludwig und Herrn Nell. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich muss leider noch einmal zurück zu dem, was vorher besprochen wurde. Einfach noch einmal ganz klar, um es festzuhalten: Sie wären bereit, die Overall-Survival-Daten vom nächsten Datenschnitt nachzuliefern – das ist definitiv klar –, ansonsten aber keine Daten, also Daten zu Nebenwirkungen, Lebensqualität, Morbidität usw. Wir haben hier ja sozusagen einen großen Strauß von Vorteilen, bis auf Hitzewallungen. Wäre hier die Begründung, dass aufgrund der Entblindung diese anderen Endpunkte nicht mehr auswertbar wären, oder?

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Zwei Gründe, die ich eigentlich beide eben schon genannt habe. Zum einen brauchen wir für die Erstellung eines solchen Dossiers ein halbes Jahr. Letztendlich können wir jetzt nicht über alle Endpunkte den neuen Datenschnitt sozusagen komplett nachliefern, das schaffen wir in einer auch für das Verfahren sinnvollen Zeit definitiv nicht. Zum anderen – das ist letztendlich auch ein datentechnischer und letztendlich auch wissenschaftlicher Grund –: Wenn Sie eine Therapie bewerten wollen, dann verwischen Sie, je später Sie einen Datenschnitt machen, wenn beide Vergleichsgruppen auf Verum sind, den Effekt natürlich zunehmend.

**Frau Dr. Müller:** Sicherlich, da haben Sie selbstverständlich recht. Bloß in diesem Fall ist ja der Unterschied trotz Cross-over – zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde ja entblindet, dann gab es ein Cross-over – größer geworden. Das heißt, das ist, zumindest nach dem, was Sie jetzt angedeutet haben, ja eben nicht der Fall. Deshalb habe ich einfach noch einmal gefragt.

Das andere ist für uns natürlich von Interesse. Evidenz zu bewerten – nicht vollumfänglich, aber mit einem Vorteil bei Overall Survival –, ohne dass man irgendetwas über Nebenwirkungen usw. weiß, ist natürlich nicht ganz einfach. Sie haben natürlich recht, Entblindung ist immer ein Problem, nicht für Overall Survival – das ist ein harter Endpunkt, der dadurch relativ bzw. eigentlich gar nicht, wie man denken sollte, beeinträchtigt wird –, aber wir bewerten ja die bestverfügbare Evidenz. Hier ist nachvollziehbar: Das war so gut im Vergleich zum Vergleichsarm, dass die Studie abgebrochen wurde.

Deshalb ist noch einmal meine Frage, ob es nicht möglich wäre, vielleicht doch noch etwas anderes zu liefern. Wir möchten unsere Bewertung natürlich auf der bestmöglichen Datengrundlage machen, sozusagen über das Overall Survival hinaus, das sich ja anders verhält, als Sie das bisher zumindest postulieren; das kann später ja noch anders werden.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Experten zu den Altersgruppen.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Vielleicht antworte ich kurz dazwischen, damit es nicht zu heterogen wird. – Nur um die Semantik richtig zu haben: Der Effekt wird nicht größer, die Hazard Ratio bleibt gleich, das Overall Survival wird länger. Es ist letztendlich ein statistischer Effekt, nur um hier in der Semantik richtig zu bleiben.

Das andere ist: Ich kann mich jetzt hier nicht committen, zu allen Endpunkten und zu allen Subgruppen die Daten nachzuliefern, so wie sie für den ersten Datenschnitt waren. Aber man kann sich sicherlich auf einige Dinge verständigen, bei denen man sagt: Dies oder jenes wäre sinnvoll, was ich gerne noch sehen würde, PSF oder was auch immer.

**Frau Dr. Müller:** Okay, das ist interessant. Vielleicht könnten Sie das noch einmal besprechen. Für uns wären auf jeden Fall Safety-Daten und Daten zur Lebensqualität wichtig; das ist klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie hatten noch eine weitere Frage.

**Frau Dr. Müller:** Dann hatte ich eine weitere Frage an die Experten zu der Subgruppen der über 75-Jährigen. Sie haben ja einhellig relativ klar gesagt, dafür gebe es keine biologische Rationale. Man sieht ja auch, dass das gleichgerichtete Effekte sind, die nur im Ausmaß unterschiedlich sind; wir haben hier ja keine Effekturnkehr oder so etwas. Aber was natürlich schon auffällt, ist, wenn man so draufguckt, dass es bei den Älteren einen größeren Vorteil beim Overall Survival gibt, was nun eher ein bisschen ungewöhnlich ist. Meine Frage ist: Unterscheiden sich diese Patientengruppen möglicherweise darin, dass die älteren Patienten per se weniger gravierend verlaufende Form haben, sodass man das vielleicht erklären könnte, ohne das auf das Alter an sich als Effektmodifikator zurückführen zu müssen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, dann Herr Wille. Herr Wille, Sie hatten sich ja ohnehin gemeldet, Sie wären danach dran. Dann hätte noch einmal Herr Vervölygi eine Nachfrage, und danach würden wir in der Rednerliste weitermachen. Herr Ludwig, Sie stehen auch noch drauf, aber zu einem anderen Punkt. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben ja schon öfter gesagt, dass wir Probleme mit diesen Post-hoc-Analysen von Daten haben, weil die Studien nicht dazu angelegt sind, signifikante Unterschiede in Subgruppen zu zeigen. Ich sehe, dass es eine andere Methodik ist für die Verzerrung, um Ungleichgewichte rauszukriegen. Unser Problem war – das haben wir auch in unserer Stellungnahme gesagt –: Bei der letzten Enzalutamid-Studie haben die jüngeren Patienten einen höheren Zusatznutzen als die älteren Patienten gehabt. Jetzt dreht es sich auf einmal um, jetzt haben die älteren einen höheren Zusatznutzen als die jüngeren Patienten. Bei Xofigo<sup>®</sup> war es auch umgedreht. Ich kann ja nicht sagen, dass ich mir keine Rationale vorstellen kann, dass es einen Unterschied macht bei Jüngeren und Älteren. Ich kann mir ja auch vorstellen, dass Jüngere vielleicht einen größeren Gewinn haben, weil sie im Grunde länger leben. Ich kann mir auch vorstellen, dass Ältere, die fitter sind und nichts anderes mehr hinterher bekommen, mehr davon profitieren, weil sie hinterher vielleicht weniger Chemo bekommen, sich das also besonders bemerkbar macht. Ideen habe ich ganz viele, was das sein könnte, aber da das nicht belegt ist und außerdem wenige Daten für das Follow-

up da sind, ist das ein bisschen wie eine Kugel, in die ich hineinschaue. Ich bin ganz unglücklich mit dieser Subgruppenanalyse.

Vielleicht noch kurz: Wenn ich die Daten vom Europäischen Urologenkongress richtig erinnere, dann war der Hazard Ratio 0,77 für Overall Survival; der letzte war 0,71. Das ist insgesamt zwar etwas länger gewesen, aber der Hazard Ratio hat sich nicht dramatisch verbessert. Deswegen weiß ich nicht, ob da die Erwartungen an neue Daten nicht zu hoch sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich habe dazu eigentlich gar nicht mehr viel zu sagen. Es ist ja, wie Herr Wörmann gesagt hat, ein Unterschied, der letzten Endes durch das statistische Verfahren, vielleicht auch vom IQWiG, herausgekommen ist und sowieso allenfalls einen Anhalt für einen Subgruppeneffekt gezeigt hat. Die Hazard Ratio war mit 0,61 und 0,77, soweit ich das im Kopf habe, nicht so dramatisch unterschiedlich, zumindest auf der gleichen Seite. Je mehr Subgruppenanalysen man durchführt, desto häufiger wird ein Befund als Hinweis dastehen. Ich würde das sehr niedrig hängen, wie Herr Ludwig von unserer Seite schon gesagt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Franzen dazu noch einmal.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Noch einmal zur Hazard Ratio. Das ist ja das, was ich eben meinte: Einerseits ist der Unterschied im Overall Survival, der eben statistisch so rauskommt, andererseits hatte sich die Hazard Ratio de facto eigentlich nicht verändert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Vervölgyi noch einmal dazu.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auch noch einmal auf den zweiten Datenschnitt eingehen. Zunächst einmal zum Verzerrungspotenzial des Overall Survival. Das ist, wie Sie bereits gesagt haben, Frau Müller, ein harter Endpunkt. Es ist ja so, dass die Patienten nach Entblindung aus dem Kontrollarm auf Enzalutamid wechseln konnten. Das heißt, wir hatten ein Treatment-Switching von Kontrolle zu Intervention. Das beeinflusst natürlich auch das Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens. Trotzdem noch einmal eine Frage zur Machbarkeit der Nachlieferungen. Meines Erachtens müssten die SAS-Programme eigentlich alle geschrieben sein. Es wäre ein Einfaches, den Datensatz auszuwerten. Es muss ja nicht unbedingt eine Aufarbeitung im Sinne eines Dossiers sein. Die Daten zu sehen wäre trotzdem hilfreich.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Bisher gibt es ausgewertet nur PFS-Daten und Safety-Daten bis zum 15. Januar und die Overall-Survival-Daten. Bisher sind weitere Auswertungen zu diesem zweiten Datenschnitt definitiv noch gar nicht erfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Als Nächstes haben wir Herrn Wille, der sich gerade noch einmal gemeldet hatte, dann Herrn Ludwig, Herrn Nell und Herrn Ehrmann.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich wollte auch noch einmal kurz auf den Datenschnitt zu sprechen kommen, der erfolgt ist. Ich finde es ein bisschen müßig und auch ein bisschen unbefriedigend, über Daten zu sprechen, die nur auf einem Kongress veröffentlicht worden sind. Wir kennen diese Daten nicht; das ist einfach keine Datenbasis. Wenn man sich die Verlaufskurven beim Überleben ansieht, dann würde ich eigentlich eher ein anderes Ergebnis erwarten. Die Überlebenszeitkurven der beiden Behandlungsarme laufen im Grunde nach zwei, drei oder dreieinhalb Jahren eher wieder zusammen, sodass

ich da eher vermuten würde, dass dieser Vorteil im Gesamtüberleben nach einigen Jahren komplett verschwindet. Das ist die Vermutung, die ich aus den Daten, zumindest aus denen, die ich einsehen kann, ziehen würde, also eher genau das Gegenteil. Aber, wie gesagt, ich kenne die Daten weiter nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Anmerkung, für diesen Einwurf. – Wir insistieren deshalb, weil wir hier normalerweise eine andere Gefechtslage haben. Normalerweise versuchen hier die pharmazeutischen Unternehmer, mit Brachialgewalt neue aktuelle Daten in Bewertungen einzubeziehen, und zwar zu einem Zeitpunkt, wo man diskutieren muss, ob sie diese auf Basis der Geschäftsordnung überhaupt noch einreichen dürfen. Wenn wir jetzt hier eine umgekehrte Situation haben, dann will ich daraus keine Folgerungen für den G-BA und keine Folgerungen für meine Person ableiten; aber je öfter der Hinweis gegeben wird, dass die Daten, die man auf einem Kongress sporadisch vorgestellt hat, dann doch noch nicht belastbar verfügbar wären, umso größer wird mein Interesse, mein persönliches und sonstiges. Es ist relativ ungewöhnlich, was sich hier im Augenblick vollzieht, aber das ist, wie gesagt, Sache des pU. Wir haben eigentlich genug Evidenz, um hier eine Nutzenbewertung vorzunehmen. Das ist einfach nicht der Punkt.

Herr Franzen, bitte dazu. Aber dann sollten wir die Frage, wer wem was wann gibt, beenden. Wir bewerten das in der nächsten Unterausschusssitzung, und wenn dann noch etwas da ist, wird es mitbewertet, wenn es nicht da ist, wird es nicht mitbewertet. – Ende. Wir haben, glaube ich, noch zwei, drei Fachfragen, die wir erörtern wollen.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Eine letzte Anmerkung dazu. Der Datenschnitt, der sich auf das Overall Survival bezieht, ist vom April dieses Jahres; heute haben wir den 11. Mai. Das zur Aktualität dieser Daten und zur Erläuterung, warum in einer Stellungnahme, die wir vor drei Wochen abgegeben haben, diese Daten nicht umfänglich – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht nicht darum, was Sie vor drei Wochen abgegeben haben, sondern darum, was Sie jetzt möglicherweise, um Ihr Ergebnis aufzupeppen, noch liefern könnten. Gott hat die Welt in sieben Tagen erschaffen, wenn man an ihn glaubt. Pharmazeutische Unternehmen sind ja manchmal, jedenfalls in ihrer Denke, so, dass sie sagen: Wir sind ziemlich nah dran. – Aber das brauchen wir jetzt theologisch nicht zu diskutieren.

Wir haben jetzt Herrn Ludwig, Herrn Nell und Herrn Ehrmann.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Eingangs ganz kurz zwei Kommentare. Zunächst – das wird Sie nicht beruhigen, Herr Hecken –: Die Onkologen haben die Informationen über den Europäischen Urologenkongress im Tagesrhythmus bekommen. Allerdings stimme ich Herrn Wille zu, dass die Informationen so per se nicht sehr informativ sind und man sich die Daten natürlich anschauen muss. Aber wir waren frühzeitig sehr gut informiert, ausnahmsweise einmal besser als der G-BA.

Zweitens. Den Punkt mit den zwei Studien muss ich einfach noch einmal richtigstellen. Bitte schauen Sie einmal in die FDA-Vorgaben und in die EMA-Vorgaben hinein, darin steht definitiv: Möglichst anhand von zwei Studien. – Die Aussage, dass zwei Studien schlechterdings nicht möglich seien, halte ich für nicht richtig. Ich bedaure außerordentlich, dass es in der Onkologie diese Situation so selten gibt, ganz anders als in anderen Indikationen. Ich denke, darüber muss man auch auf Ebene der regulatorischen Behörden noch einmal nachdenken.

Jetzt aber zu konkreten Punkten. Ich finde, die Fragen von Herrn Ehrmann berühren das, was wirklich patientenrelevant ist, und legen den Finger genau in die Wunde, die darin besteht, welche Erkennt-



nisse wir derzeit eigentlich nicht haben. Erstens betrifft das die Sequenz der Therapie; das wissen wir derzeit nicht, aber es ist, glaube ich, für die Patienten extrem wichtig. Zweitens – das war auch ein Grund dafür, warum sich die AkdÄ gegen einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen hat neben der relativ geringen Verlängerung des Überlebens –: Wir würden in dieser Situation schon gerne validierte, prospektiv untersuchte Biomarker haben, um die 10 bis 15 Prozent an Patienten frühzeitig zu erkennen, die auf Enzalutamid nicht ansprechen. Wir kennen derzeit Splicing-Varianten, Mutationen, die das wahrscheinlich vermitteln. Das sind aber alles retrospektive Analysen an kleinen Patientenzahlen. Wenn ein Hersteller mit einem bahnbrechenden onkologischen Wirkstoff auf den Markt kommt, egal ob nun mit Enzalutamid oder einem anderen, und er kann nur eine geringe Verlängerung des Overall Survivals zeigen, dann sollten wir wirklich verlangen, dass gleichzeitig auch vernünftig untersuchte Biomarker mit präsentiert werden, sodass wir Patienten diese Therapie dann auch frühzeitig ersparen können. Es gibt erste, sehr interessante Publikationen zu den Splicing-Varianten, auch zu anderen Mechanismen der Resistenz, aber ich glaube, wir können diese Befunde derzeit nicht zur Grundlage unserer Entscheidungen im klinischen Alltag machen und können deshalb derzeit auch unsere Patienten in dieser Situation nicht gut beraten. Von daher bin ich vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten eindeutig gegen die Zuerkennung eines erheblichen Zusatznutzens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Nell, dann Herrn Ehrmann.

**Herr Dr. Nell:** Ich hätte ein Frage zum Thema Schmerz und zum Endpunkt „Beginn einer Opiattherapie“. Zum Verständnis zunächst die Frage: Ich habe gelesen, dass ein Drittel der Patienten bei Einschluss eine Opiattherapie hatte. Müssen die dann praktisch aus der Berechnung herausgenommen werden?

Zum anderen: In der Übersicht der verwendeten Analgetika sieht man, dass darunter eine ganze Reihe von in Deutschland nicht zugelassenen Kombinationen ist. Ich finde zum Beispiel Koffein, Paracetamol und Opiumpulver als ein Arzneimittel. Dann wird an irgendeiner Stelle auch nur „Analgetikum“ geschrieben. Auch was sich hinter „Frosst 282“ verbirgt, hat sich mir nicht ganz erschlossen. Des Weiteren findet man Opioide aus verschiedenen Gruppen, einmal stark wirksame, einmal schwach wirksame, sprich also WHO-Stufe 2 und WHO-Stufe 3. Wenn ich jetzt die nicht zugelassenen, die ich eben erwähnt habe, herausnehme, dann wird die Zahl der Patienten – wir haben das einmal überschlagen – deutlich geringer; dann sind wir bei unter 30 Prozent.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Zum ersten Punkt. Das ist mir nicht nachvollziehbar, weil eine Vorbehandlung mit Opiaten ein Ausschlusskriterium für die Studie war. Wahrscheinlich ist die Zahl im EPAR, worauf Sie sich beziehen, die Zahl der Patienten, die dann im Laufe der Studie auf Opiaten waren. Ich glaube, das ist eine Missinterpretation auf Ihrer Seite gewesen. Deswegen sind in diese Auswertung „bis zum Beginn einer Opiattherapie“ alle Patienten mit eingeschlossen worden.

Zweitens. Dies ist eine multizentrische Studie, die in vielen verschiedenen Ländern gemacht wurde. Da werden als Concomitant Therapy natürlich möglicherweise auch Medikamente verwendet, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Das ist eben so in einer heterogenen Welt, wenn man Studien über mehrere Länder macht. Sie haben recht: Wenn man diese Patienten aus der Auswertung herausnehmen würde, würde die Zahl der Patienten kleiner. Da aber sozusagen keine Patienten mit vorbestehender Opiattherapie drin waren, ist der Effekt, glaube ich, nicht so groß, wie Sie ihn jetzt vermuten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir sehen ja zunehmend, dass die Publikation dieser Studie im *New England Journal* lückenhaft ist, aber von einem Ausschlusskriterium Opiattherapie lese ich in der Publikation nichts.

(Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Aber im Studienprotokoll!)

– Gut, aber ich finde, das ist eine Desinformation. Genauso würde ich mir natürlich wünschen, dass drinsteht, wie viele Patienten, die bestrahlt wurden, eine Gynäkomastie – eine sehr schwerwiegende und unangenehme Nebenwirkung für den Patienten – bekommen haben. Auch dazu finde ich in dieser Studie und auch im Addendum, muss ich sagen, absolut nichts.

Ich kann es mir als Kliniker schwer vorstellen – Herr Wörmann, vielleicht können Sie das auch noch einmal kommentieren –, dass ein Patient mit einem Prostatakarzinom von vornherein keine Opiat-schmerztherapie bekommen hat, wenn er in diese Studie eingeschlossen wurde.

(Zuruf)

– Es waren asymptomatische und mild symptomatische. Aber dass man die mild symptomatischen Patienten alle mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum oder so etwas behandelt, finde ich schwer nachvollziehbar. Steht jedenfalls definitiv nicht in der Publikation.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Ich kann jetzt nicht explizit sagen, was in der Publikation steht, aber gerade die Unterscheidung in mild-symptomatisch und schwerer symptomatisch ist unter anderem an der Schmerztherapie festgemacht worden.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich sagte nur: nicht an der Art des Opiats, sondern an der Skala des Schmerzes.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Aber das korreliert natürlich miteinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wille, ergänzend dazu.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Nur eine kurze Ergänzung dazu. Das war ein Endpunkt, der post hoc ausgewertet worden ist. Es ist hier die Möglichkeit gegeben, dass es ergebnisgetriggert gewesen ist. Ich würde das von der Bedeutung her sowieso sehr niedrig hängen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ehrmann, bitte.

**Herr Ehrmann:** Ich fand, dass die Frage vorhin zu den Kreuzresistenzen noch nicht befriedigend beantwortet war. Insbesondere würde mich interessieren, ob es möglich ist, noch Daten zu bekommen, nach welchen Folgetherapien wie zum Beispiel Docetaxel oder Abirateron welche Unterschiede in den endpunktrelevanten Ergebnissen aufgetreten sind. Die sind ja scheinbar dokumentiert worden, aber Daten sind bisher noch nicht dazu veröffentlicht worden. Das ist eine ganz wichtige Frage. Können diese Daten noch nachgeliefert werden? – Danke.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Zum jetzigen Zeitpunkt liegen alle diese Auswertungen noch nicht vor; wie gesagt, der Datenschnitt war im April. Im Moment gibt es nur die deskriptiven Zahlen, welche Folgetherapien Patienten in welchem Rahmen erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was Sie aus dieser An-

hörung mitgenommen haben, was Sie noch einmal herausstellen wollen. Danach würden wir die Anhörung beenden. – Herr Franzen, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Ich will jetzt nicht noch einmal alles wiederholen, was wir hier diskutiert haben. Ich denke, zwei Aspekte, sind sehr wichtig gewesen. Der eine ist: Macht es Sinn, Daten eines zweiten Datenschnitts, der so kurz vor der Anhörung war, noch nachzuliefern? – Wie gesagt, die letzten PFS- und Safety-Daten stammen vom 15. Januar; diese können wir nachliefern. Der Datenschnitt zum Overall Survival ist vom April. Weitere Auswertungen liegen nicht vor. Diese Daten können wir in einer akzeptablen Zeit nachreichen. Da wäre ein Hinweis vom G-BA für uns hilfreich, bis zu welchem Datum das erfolgen sollte.

Der zweite Aspekt – ich möchte ihn deswegen herausstellen, weil er interessanterweise in dieser Anhörung gar nicht diskutiert worden ist –: In der Nutzenbewertung zu diesem Medikament hat zum ersten Mal, wie wir das überblicken, das IQWiG in seiner Bewertung einen Zusatznutzen in allen vier Endpunktkategorien festgestellt; drei dieser Endpunktkategorien sind mit der Bewertung „erheblich“ versehen worden sind. Wenn man das mit anderen Nutzenbewertungen vergleicht, durchaus auch in der gleichen Indikation, dann sehen wir doch schon einen erheblichen Unterschied. Aber letztendlich liegt diese Entscheidung natürlich beim G-BA.

Vielleicht als konkreten Punkt am Ende: Wenn wirklich noch Datennachlieferungen gewünscht sind, wäre ein Hinweis, bis zu welchem Datum diese erfolgen sollten, für die Praktikabilität natürlich sehr hilfreich. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Franzen. – Die letzte Frage kann ich zuerst beantworten: Was binnen der nächsten Woche nicht da ist, kann nicht mehr berücksichtigt werden. In der nächsten Woche beraten wir in der Arbeitsgruppe und dann darauf im Unterausschuss, weil wir zeitlich limitiert sind.

**Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma):** Heißt: Freitag oder Montag?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Montag. – Ihre Anregung, dass es – so muss ich das verstehen – ins Belieben des pharmazeutischen Unternehmers gestellt wird, sich bei Gefallen die IQWiG-Bewertung zur Nutzenbewertung heranzuziehen und ansonsten den G-BA zur Reparatur zu Rate zu ziehen, werde ich an den Gesetzgeber weiterleiten. Ich gehe aber davon aus, dass sie nicht aufgenommen wird. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, sollte es bei der guten Ordnung bleiben, dass das IQWiG die Dossiers bewertet und wir die harte Organisation im technischen Sinne sind.

Herzlichen Dank für die Diskussion. Dann bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 13.08 Uhr