

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ospemifen

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2016
von 15.00 Uhr bis 16.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Shionogi GmbH:**

Herr Dr. Bruyniks

Herr Dr. Rath

Herr Prof. Dr. Schönermark

Frau Tuzin

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Dr. Strenitz

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e. V. (DGGEF):**

Frau Dr. Schwenkhagen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Nehls

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute Nachmittag hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V. Wir haben es mit der frühen Nutzenbewertung von Senshio zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist ein Stellungnahmeverfahren, das auf der Basis der IQWiG-Dossierbewertung vom 27. Juni 2016 eingeleitet wurde. Im Ergebnis ist ein Zusatznutzen nach Auffassung des IQWiG nicht belegt, da keine geeigneten Daten vorgelegt worden sind. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen, dann die DGGEF, weiter der Verband forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit der Teilnehmerinnen und Teilnehmer feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, die Firma Shionogi GmbH, müsste Herr Dr. Rath hier sein – ja –, dann Frau Tuzin – ja –, dann Herr Dr. Bruyniks – ja, dann Herr Professor Dr. Schönermark – ja –, außerdem für den BPI Frau Dr. Strenitz – ja – und Herr Wilken – ja –, dann für den vfa Herr Rasch und Herr Nehls, die den ganzen Tag schon da waren, sowie für die DGGEF Frau Dr. Schwenkhagen – jawohl. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist.

Es folgt der übliche Hinweis, dass wir Wortprotokoll führen; nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen, Fachgesellschaft oder Verband, bevor Sie das Wort ergreifen und dazu das Mikrofon benutzen.

Wir müssten uns heute jenseits der Fragestellungen, die Sie ansprechen, aus meiner Sicht mit der Frage beschäftigen, anhand welcher Kriterien die Zielpopulation für Senshio hinsichtlich der Einschränkungen auf VVA-Patientinnen, die nicht für eine lokale Hormontherapie infrage kommen, bestimmt werden kann. Dann interessiert mich besonders, warum im Dossier keine Subanalysen von Studiendaten vorgenommen worden sind, die die Kriterien der Nichteignung erfüllen. Weiter ist der Umstand von einigem Interesse, dass laut EPAR eine retrospektive Beobachtungsstudie vor allem zur Beurteilung des Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse auferlegt worden ist. Hierbei würde mich interessieren, ob und gegebenenfalls welche Daten bereits vorliegen und was die bisherigen Daten bezüglich eines möglichen Risikos bei der Anwendung des hier in Rede stehenden Wirkstoffs ergeben haben. Das sind aber nur zwei, drei Punkte, die sicherlich nicht abschließend sind.

Ich würde jetzt gern dem pU das Wort erteilen, um aus seiner Sicht einfürend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Herr Dr. Rath, bitte schön.

Herr Dr. Rath (Shionogi): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, für die Eröffnung der Anhörung zu Ospemifen. Die von Ihnen angesprochenen Punkte, besonders die Kriterien der Zielpopulation, aber natürlich ebenso die Subanalysen bzw. das Kriterium der Nichteignung sind selbstverständlich auch aus unserer Sicht wichtige Punkte, die wir heute gerne diskutieren möchten.

Bevor ich auf weitere Inhalte eingehe, möchte ich einmal kurz das Team von der Firma Shionogi vorstellen. Zum einen ist Frau Tuzin anwesend, die als Medical Director bei uns im Unternehmen beschäftigt ist, dann Herr Dr. Nico Bruyniks, der als Medizinischer Berater bei der Firma Shionogi tätig und seines Zeichens Facharzt für Gynäkologie ist. Hier möchte ich ganz kurz für die Protokollführung nur Folgendes anmerken: Herr Bruyniks kommt aus den Niederlanden, und von daher könnte es sein, dass es hier und da einmal eine kurze Rückfrage zum Verständnis gibt. Ich würde mich freuen, wenn wir darauf Rücksicht nehmen könnten. Herrn Professor Matthias Schönermark muss ich wohl nicht

vorstellen; auch er berät uns als Firma Shionogi. Zu mir selber: Dr. Armin Rath, Geschäftsführer der Firma Shionogi.

Ich möchte ganz kurz die Firma Shionogi vorstellen. Die Firma Shionogi ist ein alteingesessenes Familienunternehmen aus Japan, meines Erachtens relativ unbekannt, da wir aus der Forschung und Entwicklung zwar viele Produkte entwickelt haben, aber diese in der Regel nicht unter eigenem Namen eingeführt haben, sondern die Produktentwicklung, aber auch die Markteinführung eher in Partnerschaft mit anderen, größeren Pharmaunternehmen vorangetrieben haben. Die Firma Shionogi ist älter, mehr als 130 Jahre alt, und hat ihr Headquarter in Osaka in Japan. Aktuell haben wir auch Niederlassungen in den USA, in China, in Singapur, in Taiwan, und in Europa sind wir in Italien, Spanien und jetzt eben auch in Deutschland aktiv. Unser europäisches Headquarter befindet sich aktuell in London.

Wie schon gesagt, der Schwerpunkt der Firma Shionogi ist Forschung und Entwicklung. Wir haben mehr als 6.000 Mitarbeiter in diesem Bereich beschäftigt, die hauptsächlich in Japan angesiedelt sind. Bekannte Produkte, zum Beispiel das Rosuvastatin, wurden von uns zusammen mit einer anderen Firma entwickelt, ebenso der neueste Vierfach-Integrase-Inhibitor, der zur Therapie von HIV eingesetzt wird. Aktuell haben wir ein neues Antibiotikum in der Entwicklung, das für multiresistente gramnegative Keime eingesetzt werden soll, und wir hoffen, dass wir dies auch bald betroffenen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stellen können.

Mit Ospemifen, das ja heute Gegenstand der Anhörung ist, will die Firma Shionogi das erste Produkt in Deutschland und auch in Europa eben eigenständig einführen. Das heißt, wir sind momentan dabei, unsere Präsenz in Europa aufzubauen. Aktuell wird Ospemifen, wie Sie sicherlich wissen, schon seit Längerem in den USA vertrieben, aber in anderen europäischen Ländern auch, beispielsweise in Italien und in Spanien; dort ist es aktuell als Selbstzahlerprodukt im Markt vorhanden.

Die heutige Diskussion sollte sich aus unserer Sicht um folgende Punkte drehen: Das eine wäre das Krankheitsbild der vulvovaginalen Atrophie, die ich im weiteren Verlauf als VVA abkürzen würde, dann natürlich der Stellenwert der Therapie von Ospemifen im klinischen Alltag – dies zu verstehen, ist aus unserer Sicht sehr wichtig –, aber auch der Zusatznutzen, der aus unserer Sicht durch die vorgelegten klinischen Studien durchaus als belegt angesehen werden kann. Unsere Erwartungshaltung für heute wäre, dass die Diskussion dazu führt, dass der Zusatznutzen von Ospemifen anhand der vorgelegten klinischen Daten dann doch noch seitens des G-BA beurteilt wird. Das IQWiG hatte im Endeffekt eine Bewertung der Daten nicht vorgenommen. Das ist natürlich das wichtige Thema heute für uns.

Ganz kurz zu Ospemifen, das unter dem Handelsnamen Senshio in Deutschland vertrieben wird: Hierbei handelt es sich um einen selektiven Östrogenrezeptor-Modulator, ein sogenanntes SERM, das einmal täglich oral eingenommen wird – das ist auch der große Unterschied zu den momentan verfügbaren Therapien – und das sehr spezifisch auf das Vaginalepithel wirkt, also eine orale Gabe, die trotzdem sehr spezifisch auf dieses Epithel wirkt und hier dann eine östrogenartige oder -ähnliche Wirkung entfaltet. Die Eigenschaft von SERMs ist in der Tat, dass sie unterschiedliche Wirkungen in unterschiedlichen Geweben entfalten können. So hat Ospemifen wie andere SERMs eben auch einen eher positiven Effekt zusätzlich zu der effektiven therapeutischen Wirkung im Vaginalepithel auf das Brust- und auf das Knochengewebe. Andere SERMs wiederum wirken gemäß ihrer Indikation hauptsächlich auf den Knochenstoffwechsel oder eben auf das Brustgewebe, zum Beispiel Tamoxifen, das ja zur Therapie des Brustkrebses eingesetzt wird. Die Zulassung von Ospemifen bezieht sich auf Frauen, die unter mittlerer bis schwerer symptomatischer vulvovaginaler Atrophie leiden, kurz VVA,

und für die eine lokale Östrogentherapie nicht infrage kommt. Genau diese Definition, welche Frauen für eine lokale Östrogentherapie nicht infrage kommen, ist eines der hier wichtigen Themen.

Allgemein kann man sagen, dass sich bei Frauen im Rahmen der Menopause ein Östrogenmangel einstellt, der mit verschiedenen körperlichen Symptomen einhergehen kann. Er muss nicht damit einhergehen oder assoziiert sein, aber es kann eben der Fall sein. Die bekanntesten Symptome sind zum Beispiel Hitzewallungen oder eben auch die vulvovaginale Atrophie; Schlafstörungen können auftreten, ebenso andere urogenitale Symptome. Welche Symptome Frauen dabei entwickeln und welche dann auch behandlungsbedürftig sind, ist von Frau zu Frau individuell sehr unterschiedlich und wird in der Regel zusammen mit dem Arzt abgeklärt, um eine Behandlungsbedürftigkeit festzustellen und die entsprechende Therapie in die Wege zu leiten.

Circa 50 Prozent aller Frauen in der Postmenopause leiden unter einer vulvovaginalen Atrophie. Die Leitsymptome der VVA sind in diesem Zusammenhang Scheidentrockenheit und Dyspareunie, das heißt, Schmerzen beim Geschlechtsverkehr bis hin zu vaginalen Blutungen. Aber auch ein erhöhtes Auftreten von Blasenentzündungen kann der Fall sein, ein stark ausgeprägter Juckreiz und Schmerzen eben auch bei alltäglichen Dingen wie Laufen oder Fahrradfahren. Das heißt, die gesamte Symptomatik, wenn sie denn in einer schweren Form auftritt, kann sehr wohl eine starke Einschränkung für die betroffenen Frauen, aber eben auch für die Partner darstellen und selbstverständlich auch ziemlich starken Einfluss auf das natürliche Sexualleben einer Frau haben.

Insgesamt kann man somit sagen: Es tritt zwar bei allen Frauen auf, aber es wird nicht unbedingt krankheitswertig. Das heißt also, die individuelle Symptomatik ist ausschlaggebend dafür, ob eine Behandlung eingeleitet werden muss oder nicht. Von daher reden wir bei uns in der Firma intern immer von einer Art Grenzfall zwischen einem Alterungsprozess einerseits und einem Krankheitsbild andererseits, das dann, wenn es vorliegt, eben auch therapie- und behandlungsbedürftig ist. Ob und wie Frauen dann behandelt werden, ist, wie schon ausgeführt, eine wirklich patientenindividuelle Entscheidung zusammen mit dem Arzt.

Je nachdem, ob die vulvovaginale Atrophie als einziges behandlungsbedürftiges Symptom vorliegt, kommen eben lokale Östrogene zum Einsatz, hauptsächlich in Form von Cremes oder Suppositorien. Wenn mehrere behandlungsbedürftige Symptome vorliegen, zum Beispiel eine Kombination mit Hitzewallungen oder urogenitalen Symptomen, werden gemäß den Leitlinien dann eben systemische Hormone in Erwägung gezogen, und gemeinsam mit dem behandelnden Gynäkologen oder der behandelnden Gynäkologin wird dann eben festgelegt, welche Therapie für die Patientin am sinnvollsten ist.

Wenn man sich nun die Frage stellt, wer denn diese Patientinnen sind, die für eine Therapie mit Ospemifen infrage kommen, so sind es natürlich gemäß Definition diejenigen, die unter einer behandlungsbedürftigen vulvovaginalen Atrophie leiden, für die aber eine lokale vaginale Östrogentherapie eben nicht infrage kommt. Dies sind zum Beispiel Patientinnen mit einer abgeschlossenen Brustkrebstherapie, die eine Kontraindikation für die lokale und auch systemische Gabe von Hormonen haben, oder Patientinnen, bei denen andere hormonsensitive Tumoren vorliegen, aber auch Frauen, die unter Nebenwirkungen einer lokalen Hormontherapie leiden oder damit einfach auch gar nicht zurechtkommen, das heißt, diese aus unterschiedlichsten Gründen nicht anwenden wollen oder ihr auch ablehnend gegenüberstehen, zum Beispiel aufgrund von vermehrt auftretenden Brustkrebserkrankungen in der Familie und Angst davor. Alle diese Frauen oder Patientinnen wären theoretisch Kandidatinnen für eine Therapie mit Ospemifen.

Insgesamt ist es – zumindest danach, was wir bislang an Erfahrungen aus den USA haben, aber auch aus Italien oder auch Spanien – eine eher kleine Patientinnenpopulation, da die Standardthera-

pie nach wie vor – das ist ja auch in Deutschland noch absolut Praxis – die lokalen Hormone sind. Nur dann, wenn tatsächlich Gründe vorliegen, weswegen diese Therapie nicht zum Einsatz kommen kann oder soll, wäre Ospemifen in der Tat das Produkt der Wahl. Aber für die Patientinnen, die unter den schweren Symptomen der vulvovaginalen Atrophie leiden, gibt es momentan keine anderen Behandlungsalternativen.

Es ist meines Erachtens ein ganz wichtiger Punkt, zu verstehen, dass die betroffenen Frauen unter den schon geschilderten Symptomen stark leiden und eben auch eine starke Einschränkung erfahren, aber keinerlei Möglichkeit haben, diese zu behandeln. Hierfür kommen allenfalls andere, nicht erstattungsfähige Präparate infrage, zum Beispiel, was größtenteils eingesetzt wird, Lubrikanzien, die allerdings nur zur kurzfristigen Linderung der Symptomatik, in der Regel im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr oder eben auch bei Blutungen im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr, eingesetzt werden, die aber keinerlei therapeutischen Effekt haben. Die anderen Präparate, die in diesem Bereich angeboten werden, zum Beispiel Phytoöstrogene oder auch Homöopathika, werden zum einen gemäß den Leitlinien als nicht wirksam erachtet; zum anderen gibt es dazu keine klinischen Daten und Studien, und sie sind in diesem Bereich auch nicht erstattungsfähig, sodass es in der Tat keinerlei Behandlungsoptionen für betroffene Frauen gibt, die effektiv und therapeutisch eingesetzt werden können.

Das ist auch genau der Grund, warum wir uns im Einklang mit den Ergebnissen, die wir im Beratungsgespräch gemeinsam mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss erläutert haben, für Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie entschieden haben. Wichtig wäre mir, noch einmal zu betonen, dass uns ja freigestellt wurde, dass wir uns zwischen den zwei vorgestellten oder angebotenen zweckmäßigen Vergleichstherapien entscheiden können. Aus den dargelegten Gründen haben wir uns für Best Supportive Care entschieden.

Wenn man sich die bereits erwähnten Patientengruppen anschaut, für die eine lokale Hormontherapie nicht infrage kommt, so haben wir im Rahmen des Dossiers einige patientenrelevante hochwertige randomisierte und klinische Studien vorgelegt, die einen Zusatznutzen von Ospemifen klar belegen. Zunächst möchte ich ganz kurz auf die Daten eingehen, die zur Effektivität von unserer Seite aus vorgelegt worden sind. Das sind zwei randomisierte klinische Studien, in denen Ospemifen 60 Milligramm plus Best Supportive Care mit Placebo plus Best Supportive Care verglichen worden sind.

Statistisch signifikante Unterschiede konnten für verschiedenste Endpunkte dargelegt werden. Das sind zum einen die physiologischen und symptomatischen Änderungen sowohl in der Einzel- als auch in der gepoolten Analyse, dann das generelle Abnehmen des am meisten belastenden Symptoms, also des MBS, von der Baseline, im Spezifischen die Intensität des MBS, der Dyspareunie, also des Schmerzens beim Geschlechtsverkehr, von der Baseline, eine Linderung und Abnahme der Intensität des Symptoms der vaginalen Atrophie und der Intensität des Symptoms der Dyspareunie von der Baseline. Alle diese Endpunkte konnten mit einer statistischen Signifikanz dargelegt werden. Zusätzlich konnte noch ein Behandlungsvorteil für Ospemifen dargelegt werden, so für die Punkte des MBS in Bezug auf die vaginale Trockenheit, des Symptoms Juckreiz oder Reizungen, von der Baseline ausgehend, schwieriges oder schmerzhaftes Wasserlassen oder auch die Linderung bzw. Abnahme des Symptoms Blutungen bei sexueller Aktivität. Somit können wir sehr viele Daten vorlegen, die dazu herangezogen werden können, einen Zusatznutzen zu beurteilen oder festzulegen.

Weiterhin haben wir noch zwei andere klinische Langzeitstudien vorgelegt, um die patientenrelevanten Sicherheitspunkte darzustellen. Auch hier hat sich kein Unterschied in den Behandlungsgruppen ergeben, sodass das Präparat auch im Vergleich zu Placebo als ein sicher anzuwendendes Präparat anzusehen ist. In diesem Zusammenhang können wir gerne später auf Ihre Frage, Herr Professor

Hecken, eingehen, warum wir eben die Auflage der Post Approval Safety Study bekommen haben, um die thromboembolischen Endpunkte darzustellen. Auch hier gab es für unser Produkt, für Ospemifen, keinerlei erhöhtes Auftreten an Ereignissen, und selbst nach 90.000 Patientenjahren Behandlung – diese Daten haben wir in den USA erhoben – haben wir keinerlei sicherheitsrelevante Meldungen oder auftauchende Ereignisse gehabt, was natürlich auch ein sehr positiver Punkt ist, da das Präparat in den USA ja schon einige Zeit auf dem Markt ist. Daraus resultiert, dass wir hiermit für die gesamte Studien- und Zielpopulation, also für Frauen, für die eine Behandlung der mittelschweren bis schweren vulvovaginalen Atrophie mittels lokaler Östrogen Therapie nicht infrage kommt, Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care vorgelegt haben.

Das IQWiG hat sich leider komplett der Bewertung der Studiendaten entzogen und führt hierfür insbesondere zwei Gründe auf. Der erste Grund ist eine zu kurze Studiendauer, die eben dazu führe, dass die vorgelegten Studien somit zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet seien. Als zweiter Grund wird die nicht korrekte Umsetzung der zentralen Vergleichstherapie Best Supportive Care genannt. In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir dazu bereits etwas ausführlicher Stellung genommen und haben hier unter anderem die Zielpopulation etwas genauer beschrieben, aber auch die verschiedenen Therapieoptionen und Therapiealternativen dargelegt, die Relevanz der vorgelegten Studien nochmals in Bezug auf die Population, aber eben auch in Bezug auf die Studiendauer beurteilt, die kritisiert worden ist, und noch einmal zur korrekten Umsetzung der ZVT Best Supportive Care, so wie sie festgelegt worden ist, Stellung genommen. Das sind genau die Punkte, die wir in der heutigen Anhörung diskutieren wollen und aus unserer Sicht eben auch müssen, da die nicht durchgeführte Bewertung des Dossiers und der darin enthaltenen wissenschaftlichen Ergebnisse aus den vorgelegten Studien aus unserer Sicht nicht sachgerecht ist.

Das IQWiG hat im Endeffekt folgende Gründe angeführt. Zum einen sei es aus seiner Sicht formal und sachlich keine korrekte Interpretation der Vorgaben des G-BA und eben auch keine sachgerechte Analyse der vorgelegten Daten aus unserem Dossier. Das wären die Punkte, die uns eben wichtig wären zu diskutieren, sodass es aus unserer Sicht eben doch noch zu einer Bewertung der vorgelegten Daten in Bezug auf den Zusatznutzen kommen sollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Herr Dr. Rath. – Die erste Wortmeldung kommt von Herrn Kaiser. – Bitte schön, Herr Dr. Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einführung. Vielleicht einmal als erste Vorabbemerkung: Bewertungen der Studien finden Sie im Abschnitt 2.3.3., Bewertung der Studien.

Ich möchte aber inhaltlich diskutieren, und zwar ist ja die Historie dieses Zulassungsantrags und der Zulassung wie folgt – so ist es zumindest dem EPAR zu entnehmen –: Sie wollten eine unbeschränkte Zulassung für Patientinnen mit VVA bekommen. Sie haben eine stark eingeschränkte Zulassung nach Symptomatik und als Second-Line-Therapie, wenn man das als Second-Line bezeichnen kann, für Patientinnen, für die eine lokale Hormontherapie nicht infrage kommt.

Den Zulassungsantrag für die breite Zulassung haben Sie auf Basis der jetzt von Ihnen vorgelegten klinischen Studien gestellt. Offensichtlich sind Sie also davon ausgegangen, dass die klinischen Studien für diese breite Gruppe geeignet waren. So haben Sie die Patientinnen ja auch eingeschlossen. Sie hatten ja kein Kriterium, beispielsweise „für eine lokale vaginale Hormontherapie nicht geeignet“. Das war ja überhaupt kein Kriterium in den Studien.

Herr Hecken hat es in seiner Einleitung gesagt, und meine Frage jetzt noch einmal konkret dazu, weil Sie es auch in den Stellungnahmen wieder nicht bearbeitet haben: Warum haben Sie keine auf die in

der Zulassung formulierte Population ausgerichtete Auswertung dieser Studien vorgenommen? In Klammern: Geht das überhaupt angesichts von Brustkrebsvorgeschichte bei einer Subgruppe kleiner 2 Prozent der Patientinnen? Das kann also nicht viel ausmachen. Vorbehandlung mit einer vaginalen Hormontherapie zwischen 20 und 40 Prozent in den Studien: Da ist völlig unklar, was mit den anderen 60 bis 80 Prozent war; teilweise ist eben bisher noch gar keine Behandlung zuvor gewesen, und es ist überhaupt nicht dokumentiert, nicht dargestellt, ob diese Patientinnen für eine solche Therapie nicht infrage gekommen wären.

Die 20 bis 40 Prozent der Patientinnen, die vorher eine lokale vaginale Hormontherapie hatten, sind nicht in der Studie umgestellt worden, weil sie nicht mehr geeignet waren, sondern weil – das ist ja auch dem Protokoll und dem Studienbericht so zu entnehmen – diese Patientinnen eben aufgrund des Studiendesigns umgestellt werden sollten, weil Sie die absolute Wirksamkeit von Ospemifen gegenüber Placebo untersuchen wollten. Das hat aber nichts damit zu tun, dass Sie hier eigentlich eine definierte Population haben, für die Ihr Arzneimittel zugelassen wurde. Ganz konkret – das BSC können wir gleich auch noch einmal diskutieren, was in den Studien eigentlich gemacht worden ist. Aber welcher Anteil der Patientinnen ist eigentlich in diesen Studien überhaupt noch in dem zugelassenen Anwendungsgebiet, das sich deutlich von Ihrem Zulassungsantrag unterscheidet, und wo ist die Auswertung dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Shionogi): Ich muss ein bisschen ausholen, weil die Fragen von Ihnen, Herr Kaiser, meines Erachtens auch in den Kontext der zwei übrigen Kritikpunkte gestellt werden müssen. Deswegen fange ich ganz kurz einmal mit der Studiendauer an, die das IQWiG kritisiert hat, indem es sagte, die Studien seien zu kurz. Dabei bezieht es sich auf die ICH-E1-Leitlinie und sagt, bei Langzeitbehandlungen müssten mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet werden. Dieser Punkt steht im Kontext zu den beiden anderen Kritikpunkten, auf die ich gleich eingehe. Ich möchte hier nur einmal das IQWiG-Methodenpapier zitieren, das sagt:

Bezüglich des Auswahlkriteriums „Mindeststudiendauer“ orientiert sich das Institut primär an Standards bzgl. des Nachweises der Wirksamkeit. ... insbesondere auf Angaben in den entsprechenden indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden ...

Wenn man diese indikationsspezifischen Leitlinien der Zulassungsbehörden tatsächlich nach IQWiG-Methodenpapier zu Rate zieht, nämlich die EMA-Leitlinie „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hormone replacement therapy“, so ist dort von einer ausreichenden Studiendauer von zwölf Wochen die Rede, und diese Studiendauer ist erfüllt. Darüber hinaus zitiert das IQWiG eben diese ICH-E1-Leitlinie, die sich auch um Sicherheitsaspekte kümmert. Die Sicherheitsstudie 718 der Firma Shionogi geht über 52 Wochen, also doppelt so lange wie die von Ihnen angemahnten 24 Wochen. Diesen Punkt können wir meines Erachtens entkräften.

Der zweite Punkt, der das IQWiG zu der Aussage bringt, es müsse nicht bewertet werden, ist Ihre Aussage, die BSC sei nicht umgesetzt. Das ist schon allein ein sachlogisches Problem, weil der G-BA zwei alternative, absolut gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapien vorgeschlagen hat und es aus unserer Sicht auch nicht sinnvoll ist, bei Best Supportive Care, nämlich der unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, den aktiven Komparator, nämlich die Hormontherapie, mit einzuführen. Das würde zu einer unklaren Vermischung führen, die sich methodisch gar nicht abbilden lässt. Vielmehr gibt es diese beiden Alternativen, Best Supportive Care mit dem Fokus auf Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität einerseits und

den aktiven Komparator andererseits, und Shionogi hat sich für Best Supportive Care als ZVT entschieden. Deswegen ist dieser Punkt meines Erachtens ebenfalls durchaus zu entkräften.

Aber ich komme jetzt zur Frage des Zulassungsstatus und der Studienpopulation. Auch hier möchte ich gerne das IQWiG-Methodenpapier einleitend kurz zitieren, in dem es heißt:

Projektspezifisch ist zu klären, wie mit Studien bzw. der daraus abzuleitenden Evidenz umgegangen wird, die nicht innerhalb der durch die Zulassung beschriebenen Anwendung eines Arzneimittels durchgeführt werden.

Dann geht es weiter:

Ist für solche Studien allerdings hinreichend sicher plausibel oder gar nachgewiesen, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt werden, anwendbar sind, können die Ergebnisse dieser Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Daher wird für Studien jeweils geprüft, inwieweit die Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten anwendbar sind, die innerhalb der Zulassungsbedingungen behandelt werden.

Wir haben nicht den Eindruck, dass diese Prüfung tatsächlich stattgefunden hat. Zumindest können wir aber sicherlich heute die Argumente dazu austauschen.

Der Punkt hinsichtlich der Studienpopulation hat drei Aspekte. Der eine Aspekt ist die Historie der Zulassung. Wie Sie richtig erwähnt haben, ist die Zulassung zunächst breiter gewesen, und die EMA hat im Verlauf des Zulassungsverfahrens den Begriff „Frauen, für die eine lokale Hormontherapie nicht geeignet ist“ genauer definiert. Dies geschah aufgrund damals noch unklarer Sicherheitsaspekte der Substanzgruppe der SERMs. Wie Herr Dr. Rath eingangs ausgeführt hat, sind diese Sicherheitsaspekte bislang aufgrund von über 90.000 Patientenjahren Erfahrung ausgeräumt bzw. hat diese Erfahrung nicht zu einer Bestätigung dieser Bedenken geführt. Die laufende Langzeitstudie liefert dort auch keine neuen Erkenntnisse.

Die Studien sind naturgemäß vor der Zulassung durchgeführt worden – das ist ein Problem, das hier im Hause sicherlich nicht unbekannt ist – und umfassten prinzipiell Patientinnen mit mittelschwerer und schwerer VVA. Nun muss man, wenn man das Methodenpapier anwendet, sagen: Würde denn die Einschränkung der Zulassung erwarten lassen, dass es dadurch zu einer falschen Selektion kommt, bzw. hat die Einschränkung, haben die Kriterien der Einschränkung eine wahrscheinliche, plausible Verbindung zum Effekt des Medikaments? Das können wir, so glaube ich, ablehnen; denn die Entscheidung der Patientin beispielsweise aufgrund ihrer Präferenzen, aufgrund einer Tumorangst oder einer Tumoranamnese in der Familie, auf Hormontherapie zu verzichten, hat keinerlei Einfluss auf die Wirkung von Ospemifen, und auch ein Mammakarzinom beispielsweise in der Genese kann nicht als kausal oder konsekutiv mit der Wirkung des Medikaments in Zusammenhang stehend konstruiert werden. Von daher ist, formal gesehen, die Studienpopulation in der Tat größer als die Zulassungspopulation. Aber in diesem Fall würden wir das Methodenpapier des IQWiG zu Rate ziehen und sagen, es gibt hier keine plausiblen Gründe für die Aussage, dass deswegen die Studien nicht herangezogen und nicht bewertet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das ist eine kecke Aussage. Gibt es denn Belege dafür, dass es übertragbar ist – so frage ich einmal umgekehrt –, eins zu eins, denn Sie räumen ja jetzt ein – das ist ja genau das, was Herr Kaiser gesagt hat –, dass die Studienpopulation nicht mit der Zielpopulation identisch ist?

Sie sprechen von einer sehr rigiden Beschränkung der Zulassung, die aufgrund von Sicherheitsbedenken erfolgt ist, die Sie als widerlegt ansehen, wobei ich da auch die Frage anschließen würde, ob oder wie viele von diesen 90.000 Patientenjahren schon zum Zeitpunkt der Zulassungsentscheidung und der Einschränkung der Zulassung absolviert waren; denn die 90.000 Patientenjahre werden ja nicht alle danach generiert worden sein. Falls dies so wäre, dann wäre es sicherlich etwas, das auch für uns von Interesse wäre.

Aber ich könnte mich jetzt auch auf den Standpunkt stellen, Ihnen angesichts Ihrer Aussage, dass dies eins zu eins übertragbar sei, die Frage zu stellen: Wieso? Gibt es keinen Unterschied zwischen den Fällen, in denen lokale vaginale Östrogentherapie nicht infrage kommt, und denjenigen, bei denen sie infrage kommt? Sie sagen, wenn die Frau irgendwelche Ängste hat oder sonstige Dinge, dann ist das möglicherweise relevant, möglicherweise nicht relevant. Den Aspekt, ob ein Evidenztransfer in die eine oder andere Richtung möglich ist, müssten wir dann doch noch ein bisschen näher diskutieren. Dies lässt sich auch durch ungemein schneidige Formulierungen und Vortrag aus dem Methodenpapier des IQWiG jedenfalls nicht automatisch beantworten. – Wer möchte? – Bitte schön.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Vielen Dank. – Zuerst einmal zu der Frage, ob wir versucht haben, einen Vergleich zwischen den Frauen anzustellen, die in den Studien für lokale Östrogentherapie tatsächlich nicht infrage kommen: Wir haben in die Studien Frauen mit einer Geschichte von Brustkrebs eingeschlossen, und wir haben eine Analyse dieser Frauen gegen diejenigen Frauen gemacht, die keine Geschichte von Brustkrebs hatten. Diese Analyse zeigt, dass es einen Unterschied gibt. Der Herr vom IQWiG hat recht, das sind nicht viele Frauen. Aber die Analyse zeigt, dass es keinen Unterschied gibt.

Zu zwei: Ich glaube, es ist auch noch wichtig, zu sehen, dass 60 Prozent der Patientinnen in dieser Studie vorher Östrogene gebraucht hatten, entweder systemisch oder lokal. Wenn man sich selbst in die Studien einführt, dann kann man wählen, ob man mit dieser Östrogentherapie weitergeht, ob man lieber 50 Prozent Risiko auf ein Placebo hat und 50 Prozent Risiko auf eine wirksame Oraltherapie. Man muss dann noch hinzufügen, dass von diesen 60 Prozent der Frauen mehr als 95 Prozent bereits mit der Östrogentherapie aufgehört hatten, bevor sie wussten, dass sie in den Studien kein Östrogen gebrauchen dürfen. Wir haben immer das Problem gehabt, bereits von Anfang an, dass es schwierig ist, diejenigen Frauen zu definieren, für die Östrogene nicht infrage kommen. Frauen, die selbst wählen, dass Östrogene für sie nicht infrage kommen, sind Frauen, glaube ich, für die Östrogene wirklich nicht infrage kommen; sie haben das gewählt, weil sie so in die Studien gegangen sind.

Ich möchte noch einen Punkt ansprechen: Sie haben schon am Anfang gefragt, wie es mit Thrombosen und den 90.000 Frauenjahren war. Die 90.000 Frauenjahre basieren auf BRA, Periode Benefitand Risk Assessment. Das war bis zum Februar dieses Jahres. Das waren drei Jahre, the International Birth Date. Das Produkt ist in die USA, angefangen in Februar 2013, angewendet worden; also, das sind Daten aus drei Jahren aus den USA und auch ein kleines bisschen von Europa, aber nicht so viel. Das basiert auf der absoluten Anzahl von Tabletten, die verkauft und ausgegeben wurden. Das sind 90.000 Frauenjahre. Dann haben wir auch gesehen, wie es sich mit den unerwünschten Nebenwirkungen verhält. Zum Beispiel für Thrombose ist die Incidence Rate für Thromboembolie 3,3 für 10.000 Frauenjahre, und die Hintergrundrate ist 34. Also, es ist zehnmal niedriger, und das ist für ein Produkt, das für das Label die Meinung hat – – Also, die Ärzte sind sehr darauf gespannt, wenn etwas passiert, um das auch rückzumelden. Wenn das zehnmal niedriger ist, dann bedeutet das, es gibt auch jetzt keinen Hinweis auf venöse Thrombosen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wichtig waren mir die 90.000 Patientenjahre oder Patientinnenjahre seit 2013, also relativ aktuell. – Frau Dr. Schwenkhagen, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich stelle mich vielleicht kurz vor. Ich bin Gynäkologin. Ich vertrete heute hier die DGGEF, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, eine schwierige Bezeichnung, deshalb lieber DGGEF. Ich sitze in Hamburg in einer Praxis – das ist ein wenig ein Unikum –, die schwerpunktmäßig tatsächlich nur Patienten mit hormonellen Problemen betreut. Das sind zum einen Patienten, die Kontrazeption brauchen, und zum anderen Patienten, bei denen es ganz genau darum geht: Was mache ich in schwierigen Situationen?

Ich bin aber auch im Vorstand der Deutschen Menopause Gesellschaft, und ich bin in der AG Sexualmedizin des Berufsverbandes der Frauenärzte; wir sind verantwortlich für die Etablierung und Durchführung von Kursen zur Basiskompetenz Sexualmedizin in der Gynäkologie für Frauenärztinnen und Frauenärzte. Das heißt, wenn ich jetzt hier etwas zu erzählen anfangen, dann mache ich das nicht nur mit der Lupe einer absoluten Spezialistin für einen Spezialbereich, sondern ich bin intensiv in der Kommunikation mit den Leuten, die draußen arbeiten, und erlebe sehr genau, was die Probleme sind.

Ich würde sehr gerne einfach noch einmal aus Sicht der Fachgesellschaft und aus meiner persönlichen Sicht sagen, dass es meines Erachtens eine unglaublich wichtige Gruppe von Patientinnen ist, um die es gerade geht. Sie haben wahrscheinlich, nehme ich an, wenn Sie nicht gerade selbst betroffen sind, nicht unbedingt Erfahrung damit, was es heißt, diese Erkrankung zu haben. Deshalb würde ich sehr gerne einmal ganz kurz schildern, wie sich das anfühlt und wie das aussieht. Ich kann leider keine Bilder zeigen; ich kann es Ihnen nur bildlich deutlich zu machen versuchen.

Alle Frauen kommen in den Wechseljahren in einen Östrogenmangel, Punkt, 100 Prozent. Das bereitet, wenn es schlecht läuft, klimakterische Beschwerden, Hitzewallungen, Nachtschweiß, all diesen Mist. Manche Frauen haben damit Beschwerden, andere nicht, Gott sei Dank. Das Problem der vulvovaginalen Atrophie bekommen 100 Prozent aller Frauen. Das ist eine Folge des Östrogenmangels, und es ist unausweichlich. Die Frage ist, wie viele der Frauen darunter leiden und was das Leiden überhaupt heißt.

Unseren Patienten, denen wir ja bildlich erklären müssen, worum es hier geht, sagen wir immer: Östrogene machen den Unterschied zwischen Samt und Sandpapier. Wenn Sie sich so eine trockene genitale Schleimhaut angucken, dann ist sie hauchdünn, ganz empfindlich; darin sind Gefäße. Da haben Sie das Gefühl: Wenn Sie sie angucken, geht sie schon kaputt. Diese Frauen haben Schwierigkeiten, je nachdem, wie die Belastungssituation ist, nicht nur beim Sex, sondern auch beim Fahrradfahren, in ganz vielen Situationen, manchmal einfach auch nur spontan. Denen tut es einfach da unten weh, und wenn es schlecht läuft, 24 Stunden am Tag. Das ist relativ blöd. Gott sei Dank trifft es nicht alle. Aber es ist einfach ein natürlicher Prozess; er ist da. Hinzu kommt, dass die Scheidenschleimhaut auf Keime so empfindlich wird. Das heißt, diese Frauen haben Infektionen, sie haben auch Blaseninfektionen. Damit laufen sie zum Urologen und brauchen Antibiosen, einmal, zweimal, dreimal, viermal im Jahr. Das ist wirklich blöd.

Was machen diese Frauen? Sie kommen zu uns in die Sprechstunde und sagen: So geht das nicht weiter, tun Sie was. Das machen wir dann auch. Was ist First-Line, was ist Standard of Care, was macht man? Man behandelt, nachdem die Frauen in der Regel alles probiert haben. Sie kennen das alle mit dem Jelly; das haben sie alle ausprobiert, sagen aber, das reicht nicht. Sie nehmen dann lo-

kale Östrogene. Wir klären sie auf, wir machen eine Nutzen-Risiko-Abwägung – fein. Dann kriegen sie die Hormone, und in vielen Fällen ist alles wunderbar. Dann ist alles gut.

Aber es gibt eben auch die Patienten, bei denen leider nichts gut ist. Bei denen geht es einfach nicht. Da geht es zum Beispiel nicht, weil es brennt, weil es weh tut, weil es noch schlimmer ist als vorher; das gibt es auch. Was mache ich jetzt? Die Patientin kommt wieder und sagt, geht gar nicht. In einem solchen Fall habe ich aber bisher keine Option gehabt. Eine systemische Hormontherapie kommt nicht infrage, wenn die Patientin keine systemischen Beschwerden hat. Lokale Beschwerden gehören lokal östrial therapiert. Das ist Standard of Care und nichts anderes. Dann habe ich keine Optionen, Punkt.

Wenn ich jetzt eine Mammakarzinom-Patientin vor mir sitzen habe, dann kommen Östrogene nach abgeschlossener Mammakarzinomtherapie nicht infrage. Versetzen Sie sich doch einmal ganz kurz in die Situation dieser Frauen: Sie haben ihr Mammakarzinom überwunden, sie haben die Therapie überwunden. Irgendwann wollen sie wieder mit ihrem normalen Leben anfangen, und da wollen sie auch wieder Sex haben, da wollen sie wieder Fahrrad fahren; sie wollen das alles gerne machen. Dann probieren sie all das, was auf dem Markt ist. Das geht aber nicht. Dann sitzen sie vor mir und sagen: Das ist im Moment ganz schwierig, das tut weh, das bereitet Paarprobleme, ich kann nicht mehr Fahrrad fahren. – Ich habe eine Patientin gehabt, die zwar kein Mammakarzinom hatte, sondern eine Autoimmunerkrankung, dann in die Postmenopause gekommen war und eben diese ganzen lokalen Therapeutika nicht vertrug. Wir haben sie dann auf Ospemifen gesetzt, und, oh Wunder, es war alles deutlich besser. – Für sie kommt eine lokale Therapie nicht infrage. Bei den Mammakarzinom-Patienten nach abgeschlossener Therapie kommt eine Östrogentherapie ebenfalls nicht infrage.

Das Ding ist: Wir haben seit Mai die Gelegenheit gehabt, mit dieser Substanz unsere Erfahrungen zu machen. Sie alle wissen: Es ist etwas anderes, ob ich eine klinische Studie habe und mir die Daten auf dem Papier angucke oder ob eine lebendige Patientin vor mir sitzt, die mit mir redet und mir erzählt, worum es hier gerade geht. Für mich ist es natürlich ungemein spannend zu sehen, wie die Effekte sind. Das Gute daran ist, dass wir eben sehen konnten, auch bei dem Kollektiv, um das es hier geht, bei Patienten, für die eine lokale Östrogentherapie nicht infrage kommt, dass die Therapie effektiv wirksam ist. Damit hat sie aus meiner Sicht als klinisch tätiger Gynäkologin und ebenso aus der Sicht meiner Kollegen – ich habe mich natürlich in Vorbereitung auf diesen Termin auch mit meinen Kollegen ausgetauscht, mit denen ich zusammenarbeite – mit Sicherheit einen Zusatznutzen, weil es auch eine therapeutische Lücke gibt. Sie zu füllen wäre sehr schön, im Interesse der Frauengesundheit. – Vielen Dank fürs Zuhören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese sehr anschauliche Schilderung. Es geht hier, so glaube ich, niemandem darum, die Betroffenheit und das Leiden der betroffenen Frauen in irgendeiner Form zu relativieren. Vielmehr besteht die Frage, mit der wir uns hier beschäftigen, darin, ob die in der Zulassungsstudie erhobene Evidenz für die Gesamtpopulation auf die Gruppe der von der Zulassung umfassten Frauen übertragen werden kann, ja oder nein. Darauf hat eben Herr Schönermark gesagt, yes, eins zu eins ist es so, wirkt immer und ist völlig egal. Das ist eine kühne Behauptung. Wir sind hier nicht, um kühne Behauptungen aufzustellen, sondern um auf der Basis von evidenzbasierter Medizin kühne Behauptungen mit einem Mindestmaß an Evidenz zu untermauern. Vor diesem Hintergrund geht es nicht darum, ob wir irgendwelchen Personen irgendeine Behandlungsoption, die ihnen einen Mehrwert bringt, vorenthalten wollen, sondern um die Frage: Ist das, was sich in der Zulassungsstudie gezeigt hat, eben eins zu eins auf die Zulassungspopulation übertragbar, die am Ende übrig geblieben ist? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Darauf haben wir eben ja auch weiterhin keine Antwort gehört. Sie haben eben, Herr Bruyniks, gesagt, es gebe eine Analyse zum Mammakarzinom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 2 Prozent.

Herr Dr. Kaiser: Da wäre ja kein Unterschied gezeigt worden. Wie gesagt, unsere Erkenntnis – ich kenne eine solche Analyse nicht – ist, dass hier weniger als 2 Prozent der Patientinnen in den Studien waren. Ich kann auch gern aus der Fachinformation vorlesen:

Senshio wurde bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Mammakarzinom im Rahmen von klinischen Studien nicht untersucht.

Insofern äußert sich die Fachinformation dazu, dass man eigentlich zu Senshio bei Patientinnen mit Mammakarzinom gar nichts weiß. Sie bleiben also nach wie vor schuldig nachzuweisen, dass das, was Sie in einer so großen Population hier zu sehen meinen, auch genau für diese Population gilt.

Ich will auf den außerordentlich guten Vortrag von Herrn Schönermark nicht weiter eingehen, nur dass man, wenn man das Methodenpapier zitiert, vielleicht die Abschnitte auch bis zum Ende liest und nicht dort aufhört, wo es einem passt, sodass man zum Beispiel bei der Studiendauer einfach in der Mitte aufhört.

Aber ich habe jetzt an Sie noch einmal eine Frage. Sie haben ja gerade aus der klinischen Praxis geschildert.

(Frau Dr. Schwenkhagen: Ja!)

Jetzt versetzen Sie sich bitte einmal zurück, weil das Thema BSC ja auch noch ein Thema ist. Versetzen Sie sich bitte einmal in eine Situation zurück, bevor Ospemifen zugelassen worden ist.

(Frau Dr. Schwenkhagen: Ja!)

Jetzt kommt die Patientin zu Ihnen, die Sie gerade beschrieben haben.

(Frau Dr. Schwenkhagen: Ja!)

Was machen Sie mit dieser Patientin bzw. was raten Sie dieser Patientin oder was haben Sie ihr in dieser Zeit geraten? Haben Sie der Patientin – ich frage jetzt ganz konkret – geraten, die nächsten zwölf Wochen darfst du keinerlei Gleitmittel und Feuchtmittel nehmen, auf keinen Fall, du darfst keine Medikamente zur sonstigen Symptombehandlung nehmen, oder haben Sie ihr gesagt, ja, du darfst Gleitmittel nehmen, aber Befeuchtungsmittel darfst du auf keinen Fall nehmen? – Schildern Sie mir einfach nur einmal, was Sie da mit der Patientin gemacht haben.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Ganz kurz, nur, damit ich Sie richtig verstehe: Die Ausgangssituation ist, ich habe eine Patientin vor mir nach abgeschlossener Mammakarzinomtherapie?

Herr Dr. Kaiser: Es ist nicht unbedingt Mammakarzinom; aber man kann das gern als Beispiel nehmen, nach abgeschlossener Mammakarzinomtherapie. Für sie kommt eine systemische Hormontherapie wahrlich nicht infrage, und für sie kommt auch eine vaginale Hormontherapie nicht infrage. Was haben Sie dieser Patientin geraten? Was gab es an Therapieoptionen rund um Symptombehandlung?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Das ist eine ganz wichtige Frage. Vielleicht vorab einfach einmal: Man muss ehrlicherweise sagen, dass die meisten Patienten alles das, was frei verkäuflich ist, zu diesem Zeitpunkt in der Regel ausprobiert haben.

Wenn solche Patienten in den Zeiten vor Ospemifen zu uns gekommen sind, sind wir mit ihnen noch einmal alle vorhandenen potenziellen Optionen durchgegangen. Sie bestehen aus Gleitgel. Wofür braucht man Gleitgel? In der Akutsituation. Gleitgel bringt sonst nichts. Oder es gibt die Option Hyaluronsäure zur Befeuchtung. Dies muss man regelmäßig anwenden, die Effektivität ist so lala. Die Patienten sagen, so na ja, ein bisschen Sinn macht es vielleicht.

Es gibt darüber hinaus noch ein paar andere Sachen, die man in einer solchen Situation ausprobieren kann, etwas an Möglichkeiten, was Patienten schon alles machen; Olivenöl gehört nicht dazu. Dann sage ich der Patientin: Probieren Sie das aus, was geht, mit dem Sie sich wohlfühlen, was Sie als Option für sich für akzeptabel halten. Gucken Sie, wie Sie damit zurechtkommen. – Ich würde sie auf jeden Fall wieder einbestellen und mit ihr darüber sprechen, klären, wie es war und ob wir etwas anderes machen können.

Am Ende, wenn das alles nicht funktioniert – Sie haben mich gefragt, was ich in der Real-Life-Situation machen würde –, würde ich dann vielleicht zu ihr sagen, und das ist auch live so gelaufen: Wissen Sie was? Sie haben zwar ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte; das ist jetzt fertig therapiert.

(Unruhe)

– Ja, ich weiß. – Es gibt die Möglichkeit Off-Label – es ist null zugelassen –, Sie mit Ultra-Low-Dose lokal Östrogen zu behandeln. Das können wir probieren. Die Daten, die es dazu gibt, ob das sicher ist oder nicht, sind nicht gut; dazu können wir nicht viel sagen. Es gibt so ein paar Daten, die aber, wie gesagt, nicht von rasant guter Qualität sind; aber wir können es zumindest probieren. – Aber das Erste, was ich ihr sagen würde, wäre, probieren Sie die Lokalthapeutika, und wenn sie das schon durch hat, dann hätte man zu dem damaligen Zeitpunkt eben über Low Dose E3 diskutieren müssen, wohl wissend, dass es im Beipackzettel als Kontraindikation gelistet ist. Dann geht es eben wieder darum: Wie ist die Angst der Patientin? Was hat sie für einen Leidensdruck? Wie schlimm ist das da unten? Was mache ich jetzt damit? – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Das beantwortet die Frage schon zu ganz weiten Teilen. Wir haben uns jetzt ja auf eine Patientin mit einem Mammakarzinom in der Vorgeschichte bezogen, also eine sehr spezielle Situation eben auch mit einer Kontraindikation für eine andere hormonelle Therapie. Ich habe zu dieser Patientin konkret noch eine weitere Frage: Kommen auch andere Therapien, zum Beispiel zur Schmerzbehandlung, also tatsächlich Schmerzmittel, infrage? Ist das eine Option?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Nein, keine realistische Option, wenn Sie sich das Nebenwirkungsprofil von Schmerzmitteln angucken. Im Alltag spielt es sicherlich keine Rolle; das wäre jetzt – Nein.

Herr Dr. Kaiser: Die zweite Frage ist dann: Welche sonstigen Patientinnen können Sie sich noch vorstellen, für die eine lokale hormonelle vaginale Therapie nicht infrage kommt, in dem Sinne, dass Sie ihnen das auch nicht empfehlen würden, obwohl es bei ihnen dann ja nicht Off-Label wäre, so wie Sie es für das Mammakarzinom empfohlen haben?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Das ist ja eine kluge Frage. Was bedeutet „nicht infrage kommen“? Da gibt es natürlich zum einen die Patienten, die eine Vortherapie hinter sich haben, die aber nicht funktioniert hat, und zwar nicht funktioniert nicht etwa in dem Sinne von „das hat nicht gewirkt“, sondern in dem Sinne, dass die Zusatzstoffe, die in diesen lokalen Therapeutika enthalten sind – das

Östrogen wirkt ja; aber das Östrogen muss irgendwie vor Ort gelangen –, Reizungen verursachen. Zum anderen kann es sein, dass die Patientin äußert, um es ganz plastisch zu sagen – – In Hamburg sagt man: Das suppscht so. Ich muss jetzt ständig – –, da läuft mir ständig etwas heraus, das finde ich total unangenehm, das geht irgendwie gar nicht. Das finde ich völlig unangenehm, das geht nicht.

Oder es gibt Patienten, die sagen: Ich möchte einfach da unten nichts einführen, das ist mir einfach unangenehm, das möchte ich nicht. Sie gibt es auch. – Und dann stehe ich eben da vor der Frage: Was mache ich dann in dieser Situation, wenn die Patientin strikt sagt, will ich aber nicht? Es gibt die Patientin, bei der es nicht geht, weil es Nebenwirkungen hervorruft. Wenn ich jetzt eine Vortherapie mit Östrogenen gemacht habe, und das hat nicht – – Sagen wir es einmal so: Dass eine Östrogentherapie nicht wirkt, liegt möglicherweise daran, dass sie nicht hoch genug dosiert war, dass da irgendwo Fehler gemacht worden sind, in der Intensität, daran, dass die Patientin nicht compliant war oder an sonst irgendetwas. Das kann man ja erklären; da kann man sagen: Wissen Sie was, das müssen Sie regelmäßiger machen, dann wird es besser. Aber diese Patientin, die sagt, das brennt, das tut weh, ich will es nicht, gehört zu der anderen Gruppe. Die Äußerung, ich komme nicht ran, ist eher selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Dann kurze Nachfrage dazu: Der letzte Satz, den Sie gesagt haben, wäre auch meine Interpretation gewesen: Das ist dann eben eher selten.

(Frau Dr. Schwenkhagen: Ja!)

Wäre in einem solchen konkreten Fall eine systemische Hormontherapie auch eine Option?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Nein.

Herr Dr. Kaiser: Warum nicht?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Solange sie keine systemische – – Weil das gegen die Leitlinie ist.

Herr Dr. Kaiser: Na gut, weil es gegen die Leitlinie ist ... (akustisch unverständlich)

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Wenn Sie eine Patientin haben – –

(Vereinzelt Heiterkeit)

– Nein, ich sage es einfach einmal so: Sie müssen ja immer eine Nutzen-Risiko-Evaluierung machen.

Herr Dr. Kaiser: Ja.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Wenn Sie eine Patientin haben, die null systemische Beschwerden hat – – Sie hat keine Hitzewallungen, sie hat keinen Nachtschweiß, der geht es sonst gut, die ist vergnügt und gut zufrieden. Warum soll ich dieser Patientin eine systemische Hormontherapie mit Östrogen bzw. Östrogen und Gestagen anbieten, eine Östradioltherapie anbieten, wenn sie die eigentlich faktisch nicht braucht?

Herr Dr. Kaiser: Darf ich nachfragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wäre auch dankbar, wenn Sie fragen wollten, ob das Kriterium „ich will das nicht“ ein Für-die-Behandlung-nicht-infrage-Kommen darstellt, im Rechtssinne oder demgemäß. Das wäre eine relativ spannende Frage für mich.

Herr Dr. Kaiser: Das ist sicherlich auch eine Frage. – Aber jetzt konkret zu der Situation noch einmal: Hängt das nicht davon ab, wie groß der Leidensdruck ist? Es geht ja hier um eine stark eingeschränkte Zulassung für Patientinnen eben mit mittelschweren bis schweren Symptomen. Ich kann es völlig nachvollziehen, wenn der Leidensdruck nicht sehr hoch sein sollte. Sie haben das aber in Ihren Ausführungen eben deutlich gemacht – –

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Das ist schon meistens – – Sie kommen ja, weil sie ein echtes Problem haben; ansonsten würden sie nicht da bei mir sitzen.

Herr Dr. Kaiser: Genau: Sie haben das deutlich anders geschildert, und deswegen war ich jetzt gerade ein bisschen verwundert, dass Sie gesagt haben, na ja, wenn sie quietschfidel und vergnügt ist – – Also, das hängt doch von individuellen Leidensdruck ab, oder nicht?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Eine systemische Hormontherapie ist nach heutigem Kenntnisstand und nach heutiger Datenlage in einer solchen Situation nicht indiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Dann frage ich jetzt einmal konkret. Dann gehen wir nicht auf die systemische, sondern gehen auf die Quietschfidele, die vor Ihnen sitzt, die keinen Brustkrebs hatte und die einfach sagt, ich will das nicht.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn sie quietschfidel vor Ihnen sitzt, dann ist der Leidensdruck vielleicht nicht groß genug, sodass sie sagt, ich will das nicht. Wenn sie aber den Leidensdruck hat, den Sie eingangs geschildert haben, ist die Aussage „ich will das nicht“ für Sie dann hinreichend, um zu sagen, okay, dann habe ich eben diese Behandlungsoption nicht?

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Also, ich würde – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben es ja häufiger mit Arzneimitteltherapien zu tun, und der Umstand „ich will das nicht“ ist mir, so sage ich es jetzt einmal, relativ selten als Ausschlusskriterium mit Blick auf eine Studien- und Zielpopulation begegnet, –

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF) :Genau. Deshalb würde ich sagen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – um es mit aller gebotenen Zurückhaltung zu formulieren, und das wollte Herr Kaiser ja auch mit dem Leidensdruck ein Stück weit ausdrücken. Also, wenn ich einen hohen Leidensdruck habe, ist die Äußerung „ich will das nicht“ für mich manchmal eher sekundär.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Genau; ich bin völlig mit Ihnen d'accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das freut mich.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Das ist nicht die Hauptgruppe, sondern die Hauptgruppe sind sicherlich die Patienten, bei denen eine lokale Therapie einfach auf lokaler Ebene zu Nebenwirkungen

führt, die dann den Therapieabbruch zur Folge haben, und dann steht die Patientin wieder mit ihren Problemen da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mayer, Herr Schönermark und Herr Ermisch.

Herr Dr. Mayer: Das hat sich erledigt mit den Antworten auf die Fragen von Herrn Kaiser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schönermark, bitte.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Shionogi): Ich will einmal noch kurz ergänzen von der auch vom IQWiG verantworteten Website Gesundheitsinformation.de, wo interessanterweise ja gerade aktuelles Thema die Menopause ist. Da ist hier auch ausgeführt, dass die lokale Hormonbehandlung eben auch systemische Nebenwirkungen haben kann, zum Beispiel Schmierblutungen und Brustspannen. Also, da findet sich der ganze Katalog der Nebenwirkungen, die möglicherweise auch noch einmal für die genauere Beschreibung der Eignung/Nichteignung herangezogen werden können.

Ich würde aber gerne die Anregung von Herrn Kaiser aufnehmen und noch einmal das Methodenpapier zitieren. Wir sollten über Plausibilität sprechen. Ich bin kein Jurist, ich bin Hals-Nasen-Ohren-Arzt, ich denke relativ schlicht. Aber hier gibt es den Begriff der Plausibilität oder des Nachweises, und die Plausibilität ist meiner Ansicht nach der Exegese zugänglich. Wann ist es denn plausibel? Wenn die Studien- zu den Zulassungspopulationen eben nicht deckungsgleich sind, dann sind die Ergebnisse dennoch anwendbar, nämlich wenn es hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, also nicht „und nachgewiesen“ – dann reden wir tatsächlich über evidenzbasierte Studienergebnisse –, sondern „hinreichend sicher plausibel“, und wenn nachgewiesen ist, dass die Effektschätzer nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal der Zulassung beeinflusst werden. Beispiel ist eine Kohorte der Vorbehandlung.

Sie sind dann nicht anwendbar – so geht es weiter; darauf haben Sie sich ja bezogen, Herr Kaiser –, wenn kein Nachweis der Anwendbarkeit vorliegt und wenn plausible Gründe gegen die Übertragung sprechen. Dazu zählt beispielsweise, wenn die Altersgruppe nicht getroffen ist – das liegt hier nicht vor –, wenn es sich um nicht zugelassene Kombinationen handelt – dies liegt hier nicht vor – oder wenn Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung behandelt werden; das liegt hier auch nicht vor.

Das heißt, es gibt die Möglichkeit, explizit nicht aus formalen Gründen das abzulehnen, sondern darüber zu diskutieren: Ist es plausibel oder nicht? Aus unserer Sicht – auch aus dem Verständnis der Pathophysiologie – sprechen die Gründe für die Nichteignung der lokalen Hormontherapie nicht dagegen, dass es hier einen Einfluss auf den Effektschätzer gibt, und deswegen müssten eigentlich diese Studien als anwendbar gelten oder zumindest diskutiert werden.

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

Herr Dr. Ermisch: Ich weiß, damit bewegen wir uns jetzt sehr am Rand der Diskussion; aber trotzdem würde ich gern einmal kurz auf die Hormonersatztherapie zurückkommen. Mir ist ja vertraut, warum man sie nur noch sehr restriktiv einsetzt. Mir ist auch vertraut, dass es trotzdem noch Verfechter der Hormonersatztherapie gibt, die trotz aller Daten sagen, kann man trotzdem machen; dazu kann man sich stellen, wie man will. Fakt ist aber: Wir haben Jahrzehnte gebraucht, um zu diesem Punkt zu kommen, bis wir um die Risiken der Hormonersatztherapie wirklich wussten. Sie ziehen jetzt in der Praxis eine frisch zugelassene Substanz aus der Klasse der SERMs der Hormonersatztherapie re-

gelhaft vor, weil da das Risiko überschaubarer ist? Das verwundert mich, ehrlich gesagt, dann doch ein bisschen.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Ich bin gerade nicht sicher, dass ich Ihre Frage richtig verstehe. Sie meinen – –

Herr Dr. Ermisch: Sie sagten ja, Sie würden einer Frau mit VVA niemals eine Hormonersatztherapie verschreiben, weil aufgrund der Nebenwirkungen und des ganzen – – Die Leitlinie rät davon ab. Aber Sie würden ihr ein SERM verschreiben, das ja auch eine östrogene Wirkung ausübt, weil Sie sich jetzt aufgrund der während gerade dreier Jahre seit der amerikanischen Zulassung in einer größeren Population erfassten Daten sicher sind, dass da in Langzeit nicht ein ähnliches Ergebnis herauskommt, wie wir es bei der Hormonersatztherapie nach 20, 30 Jahren dann bekommen haben? Ich meine, da hat es richtig, richtig – –

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Das ist eine sehr suggestive Frage, die Sie mir da stellen. Das haben Sie geschickt gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Sie können die Frage ja so beantworten, wie Sie es möchten. Sie brauchen die Qualität der Frage nicht zu beurteilen.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Ich bitte um Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das – –

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Aber ich habe Ihren Punkt verstanden. Der Punkt geht ja dahin: Frau Doktor, Sie wollen da jetzt irgendetwas einsetzen, bei dem die Risiken nicht klar sind. Das ist nicht Ihr Ernst, oder? – Ich formuliere es jetzt einmal ein bisschen zynisch.

Ich glaube, dass man durchaus einen Unterschied machen muss, ob ich ein Östrogen angucke oder ein SERM angucke. Ein SERM ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator. Das heißt, der Trick an der Geschichte ist, dass diese Substanz in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich wirkt. Das ist der Trick beim Tamoxifen bei der Mammakarzinom-Therapie. Tamoxifen wirkt am Knochen wie ein Östrogen in der Postmenopause. Deshalb gibt es einen Knochenschutz. Das tun andere Substanzen nicht.

Hier haben wir es mit einem SERM zu tun, das eben glücklicherweise an der Vagina eine östrogenartige Wirkung hat, aber an anderen Geweben – – Es gibt zum Beispiel gerade frisch veröffentlicht ein paar Daten zum Vergleich von Tamoxifen, Raloxifen und Ospemifen, natürlich nur präklinische Daten, Labordaten an Mammakarzinomzellen, um zu gucken, in welcher Größenordnung sich der antiöstrogene Effekt dieser Substanz im Vergleich zu diesen etablierten Substanzen bewegt, zum Beispiel Tamoxifen. Es kommt heraus: Es geht in die gleiche Richtung, es ist nur schwächer. Das heißt, ich kann diese Substanz einfach nicht in den gleichen Topf schmeißen wie eine systemische Hormontherapie; da gehört sie einfach nicht hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Man muss sie nicht unbedingt in den gleichen Topf schmeißen. Ich glaube, dass etwas Zurückhaltung in der Euphorie vielleicht trotzdem angebracht ist, auch angesichts dessen, wie die Diskussion bei der EMA lief. Diese deutliche Einschränkung der Zulassung hat ja auch mit dem unbekanntem Risiko zu tun. Es gab auch Minderheitenvoten in dem Sinne, die Zulassung tatsächlich

abzulehnen, und auch in der Fachinformation finden Sie die Information dazu, dass die Risiken, die bei der systemischen Hormonersatztherapie gesehen werden, hier für Ospemifen nicht einzuschätzen sind. Insofern geht es also nicht darum zu sagen, das verursacht das, sondern – so habe ich Herrn Ermisch zumindest verstanden – es ist die Frage, ob man in einer solchen Situation, da dies in der EMA so breit diskutiert und deswegen auch so stark eingeschränkt worden ist und auch die Hinweise in der Fachinformation vorhanden sind, in Richtung Euphorie geht. Das hat auch ein bisschen mit dem zu tun, was Herr Hecken eben gesagt hat, ob die Äußerung, ich möchte ungerne eine lokale Therapie nehmen, tatsächlich dann ein Grund für die Annahme ist, dafür nicht geeignet zu sein, um dann in eine solche Therapie zu gehen, die potenziell auch diese Risiken hat.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Ich finde Ihren Kommentar total gut, um das einmal auf den Punkt zu bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Schwenkhagen (DGGEF): Es geht ja darum, auch zu gucken: Bitte schön, bei aller Euphorie für eine neue Substanz, liebe Leute, beachtet auch noch einmal das Risiko, werft noch einmal eine Sekunde lang einen Blick auf das Risiko. Es ist vollkommen korrekt, das so zu sehen; da bin ich vollkommen bei Ihnen.

Zu dem, was Sie eben gesagt haben, zu diesem Hinweis mit dem „ich möchte nicht“: Wenn Patienten bei mir sind, müssen sie sich ein Päckchen anhören. Wir diskutieren bei uns sehr klar, was Nutzen und was Risiko ist, und fragen sehr deutlich: Worum geht es hier eigentlich gerade wirklich? Meines Erachtens bin ich mit Folgendem nicht alleine, sondern das tun viele meiner Kollegen: Dass irgendjemand unverantwortlich irgendetwas aufschreibt, nur weil die Patientin sagt, ach, ich fühl mich gerade nicht so, das dürfte eher eine Seltenheit sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich zunächst einmal davon ausgehe, Frau Dr. Schwenkhagen, dass das nicht nur viele Ihrer Kollegen tun, sondern alle, die Patienten adäquat über Risiken und möglicherweise gegebene Ungewissheiten aufzuklären. Ich will auch Herrn Ermisch ausdrücklich noch einmal gegen den von Ihnen jedenfalls inzidenter in den Raum gestellten Satz verteidigen, so nach dem Motto, er habe hier irgendwie unterstellen wollen, man nehme irgendwelche Risiken in Kauf, ohne das in irgendeiner Form abschätzen zu können.

Faktum ist, dass bei Hormonersatztherapien bestimmte Dinge eben erst nach langer Zeit ins allgemeine Bewusstsein gekommen sind, die man am Anfang nicht gesehen hat. Hier hat es im Zulassungsverfahren aber schon Fragestellungen gegeben; sie stehen im Raum. Deshalb habe ich eben so auf diesen Punkt rekurriert: Was ist, wenn da irgendjemand sagt, das will ich nicht, dazu habe ich keine Lust, und da habe ich möglicherweise ein bisschen Ausfluss – Sie haben das eben hanseatisch vornehm und zurückhaltender ausgedrückt –, ist das dann das Mittel der Wahl, ist es das sachgerechte Abgrenzungskriterium mit Blick auf die noch ausstehenden Safety-Daten, die aber – Sie haben jetzt hier von 90.000 Patientenjahren philosophiert – bis heute noch nicht vorgelegt worden sind?

Letzter Punkt, bevor wir uns hier in irgendetwas hineinsteigern: Es geht nicht um die Frage, dass wir hier beurteilen, ob das Produkt wirkt oder nicht – das hat die Zulassungsbehörde entschieden –; es geht um folgende Frage: Hat es einen Mehrwert gegenüber den klassischen Therapien, wenn die Frau sagt, igitt, igitt, will ich nicht, oder wirkt es in diesen Behandlungssituationen dann möglicherweise genauso, oder gilt der Zusatznutzen als nicht belegt, wenn die Daten eben nicht übertragbar sind? Kann man das noch nacharbeiten? Mit der Bewertung, mit der Frage, ob die Daten übertragbar sind, ist kein Unwerturteil über das Produkt gesprochen, sondern – – Ich komme mir hier gelegentlich

ja so vor, als solle hier jetzt auf einer Ebene diskutiert werden, die sagt, das ist allen anderen Therapieoptionen meilenweit überlegen, und dies auf der Basis der relativ dünnen Evidenz, die auch bei der Zulassungsbehörde vorgelegen hat.

Darum geht es nicht; hier geht es um die Frage: Ist die Evidenz übertragbar, sodass man daraus dann möglicherweise einen Nutzenbeleg ableiten kann, oder ist sie nicht übertragbar? Dies wäre mit der Konsequenz verbunden, dass man sagt, Zusatznutzen gilt als nicht belegt, mit der Fragestellung, die sich dann am Ende bei den 130-b-Verhandlungen daran anschließt. Nicht mehr und nicht weniger steht hier im Raum, und deshalb brauchen wir hier nicht grundsätzliche philosophische Betrachtungen darüber anzustellen, was ist, wenn eine Frau sagt, igitt, igitt, ich will das nicht. Das muss ich wirklich sagen, und das hat Herr Kaiser sehr schön auf den Punkt gebracht. Das ist ein Punkt, den ich wirklich für unverantwortlich halten würde, wenn man mit Blick auf die von der EMA aufgeworfenen Fragestellungen, mit Blick auf das, was in der Genese des Zulassungsverfahrens dazu an Diskussionen geführt worden ist, jetzt einfach sagte, wir haben die Daten aus Amerika, Haken dran, interessiert mich nicht, und dann wird es aufgeschrieben, dann bekommt es die Frau, und dann wird das schon gutgehen. So kann das, glaube ich, verantwortlich nicht laufen. – Jetzt haben wir eine Wortmeldung von der Patientenvertretung und dann von Herrn Schönermark.

Herr Schaaber: Ich habe noch einmal eine Frage zu den 90.000 Frauenjahren. Sie beziehen sich auf Daten aus den USA. Ist das im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie erhoben worden, oder sind es 90.000 Frauenjahre Anwendung? Das ist meine erste Frage.

Meine zweite Frage: Als Zielgruppe sind ja auch Frauen nach Brustkrebsbehandlung erwähnt worden. Wenn man die US-Fachinformation anguckt, sind ja diese Frauen auch nach erfolgreicher Brustkrebsbehandlung ausdrücklich aus der Behandlung mit diesem Medikament ausgeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Die 90.000 Frauenjahre basieren auf einem Total von 33 Millionen Tabletten, die entweder verkauft oder ausgegeben worden sind. Wenn man 33 Millionen durch 365 teilt, ist es eine Tablette pro Tag, und dann sind das 90.000 Frauenjahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also keine Studie?

Herr Schaaber: Gut.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Es ist keine Studie, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Schaaber: Die gefundenen unerwünschten Wirkungen stammen dann also aus einem Spontanmeldesystem?

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Genau.

Herr Schaaber: Es sind dann also keine Daten, die man wirklich seriös vergleichen kann.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Darum habe ich gesagt, im Label auch in den USA steht, dass zum Beispiel Thrombose eine Nebenwirkung ist. Dann sind die Ärzte sehr darauf gespannt, wenn das passiert, um es auch zu melden. Ich sage nicht, dass alles gemeldet wird. Ich sage nur, dass die Inzidenz, die wir sehen, zehnmal niedriger ist als das, was normalerweise in dieser Population auftritt.

Herr Schaaber: Ich glaube, wir brauchen jetzt hier keine Fachdiskussion darüber zu führen, wie man Nebenwirkungen erfasst. Aber ich würde einmal umgekehrt fragen. Es gibt ja in den USA auch eine Black Box Warning in der Fachinformation; das ist die höchste Warnstufe. Wenn Sie so davon überzeugt sind, dass es kein Thromboserisiko gibt, frage ich: Haben Sie beantragt, dass das in den USA geändert wird?

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Dafür soll eine Studie unternommen werden, und das haben wir jetzt. Wir haben eine Studie; sie wird jetzt unternommen. Aber die Daten daraus werden wahrscheinlich 2020, 2021 herausgelesen. Das wird also ein bisschen dauern.

Herr Schaaber: Okay.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Entschuldigung, Ihre zweite Frage?

Herr Schaaber: Die Frage bezog sich auf den Ausschluss von Patientinnen nach Brustkrebsbehandlung.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Das ist ausgeschlossen in dem amerikanischen Label, aber nicht in dem europäischen Label. Jedoch haben 38 Patienten in Amerika mit diesem Wissen nach Brustkrebs dieses Produkt gebraucht. Aber wir haben keine Meldungen von Brustkrebs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Nach zwölf Wochen, oder wann?

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Der Gebrauch in Amerika ist durchschnittlich viereinhalb Monate. Aber es gibt auch Frauen, die das schon drei Jahre in Gebrauch haben. Davon haben wir ebenfalls die Daten. Also, es gibt Frauen, die es drei Jahre gebraucht haben, und Frauen, die es kürzer gebraucht haben. Der durchschnittliche Gebrauch beträgt viereinhalb Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schönermark und dann Frau Kunz.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Shionogi): Noch eine Bemerkung, Herr Vorsitzender. – Ich glaube, es geht um den Zusatznutzen gegenüber der ZVT und nicht um den Zusatznutzen in der Situation, da die Patientin sagt, ich will nicht. Das ist eine Vermischung, die man meines Erachtens noch einmal ein bisschen absichten und auseinanderhalten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für dieses Auseinanderhalten!

Herr Prof. Dr. Schönermark (Shionogi): Es gibt den Zusatznutzen gegenüber der ZVT, und dafür hat Shionogi Daten vorgelegt. Das andere ist die Zulassung. Die Zulassung ist von der EMA so bestimmt worden: für Frauen, die für die lokale vaginale Hormontherapie nicht infrage kommen. Das kann unterschiedlich operationalisiert werden. Das eine, was sehr eindeutig ist, sind Kontraindikationen; sie finden Sie in der Fachinformation. Aber ich möchte noch einmal daran erinnern, dass wir es hier mit einer sehr intimen Situation zu tun haben, in der die therapeutische Gemeinschaft zwischen Behandler und Patientin das im individuellen Fall entscheidet. Da kann man natürlich sagen, ja, das will sie halt nicht. Das ist vielleicht auch eine Art der Operationalisierung. Aber es ist auch ausgeführt worden, wie das in der konkreten klinischen Situation aussieht. Aber die Zulassung ist die Zulassung, und der Text der Zulassung ist der Text der Zulassung, und er ist in der Tat der jeweiligen Auslegung

durchaus zugänglich. Aber ich glaube, das muss man jetzt voneinander trennen. Hier geht es nach unserer Einschätzung des Verfahrens um den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der ZVT.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der Tat. – Zunächst Frau Kunz, dann Herr Kaiser. – Bitte schön, Frau Kunz.

Frau Dr. M. Kunz: Ich habe noch einmal eine Frage: Warum ist denn in den USA eine Therapie mit Ospemifen nach Mamma-Ca ausgeschlossen und in Europa nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bruyniks.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): In den Studien war es nicht ausgeschlossen. Normalerweise spiegelt das Label, was man in die Studien eingelassen hat, und in die Studien hat man Frauen mit Brustkrebs in der Geschichte eingelassen. Darum ist es in Europa eingelassen. Warum es in Amerika nicht eingelassen ist, das müssen Sie leider die FDA fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das weiß der pharmazeutische Unternehmer nicht, kann er uns nicht erklären. Wir haben ja hier grundsätzlich einen Beibringungsgrundsatz; das sage ich nur der guten Ordnung halber. Es wäre ganz gut, wenn Sie es uns sagen könnten, weil dann die 2 Prozent auch noch herausfielen, die jetzt zugelassen sind. Ich möchte mich aber auch da ... (akustisch unverständlich) – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Zwei kurze Punkte: Ich gehe noch einmal kurz auf die Plausibilität ein, die Herr Schönermark angemerkt hatte. Selbstverständlich ist es inplausibel, dass Sie hier gleiche Effekte haben; denn zum einen geht es natürlich nicht nur um eine Wirksamkeit, sondern um eine Nutzen-Schaden-Abwägung. Das ist Gegenstand der Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens. Wenn Sie die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung lesen und wenn Sie hier teilweise eine Patientengruppe haben, von denen gesagt wird, sie seien deswegen ungeeignet, weil sie unter bestimmten Arzneimitteln bestimmte Nebenwirkungen hatten, dann ist das natürlich sehr wohl ein Grund dafür zu sagen: Hier ist es auf keinen Fall plausibel, dass sich hier die Effekte bezüglich der Nebenwirkungen zwischen der neuen Therapie und dem, was auch immer man für Best Supportive Care nimmt, nicht unterscheiden. Das ist erst einmal unplausibel, das müssten Sie nachweisen; das haben Sie nicht gemacht.

Genau das Gleiche gilt natürlich auch für die Wirksamkeitsparameter; denn wenn Sie aufgrund einer bestimmten Dosierung erst zu Nebenwirkungen der vaginalen Hormonersatztherapien kommen, dann sind die Symptome möglicherweise so schwerwiegend und auch so schwer zu behandeln – wodurch auch immer, durch individuelle Gegebenheiten –, dass Sie auch hier nicht davon ausgehen können, dass diese Patientinnengruppe die gleichen Effektschätzer bringen würde wie eine Patientinnengruppe, wofür diese Arzneimitteltherapie noch ausreichen würde. Also, im Grunde genommen ist es schön, dass Sie es noch einmal vorgelesen haben. Aber es ist völlig inplausibel, dass Sie hier eine Übertragbarkeit haben, und den Nachweis gibt es nicht.

Ich habe aber, Herr Bruyniks, noch einmal die Nachfrage, weil ich eben aus der Fachinformation vorgelesen habe: Es gibt keine Daten zu Patientinnen mit Brustkrebs aus klinischen Studien. – Das steht in Ihrer Fachinformation. Sie haben eben gesagt, Sie haben Subgruppenanalysen, die nachweisen, dass der Effekt zwischen Patientinnen mit und ohne Brustkrebs in der Anamnese gleich ist. Wo sind diese Daten, die Sie erwähnt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bruyniks.

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Diese Daten haben wir hier. Das haben wir anschließend gemacht – die Behörden der EMA haben nicht danach gefragt –, um eine Subanalyse von Frauen mit Brustkrebs zu haben, die in die Studien eingelassen sind.

Herr Dr. Kaiser: Darf ich nachfragen dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kaiser: Dann die konkrete Frage: Das heißt, Sie haben auf Grundlage der Dossierbewertung im Nachgang jetzt eine Analyse zu Patientinnen mit Brustkrebs versus Patientinnen ohne Brustkrebs gemacht, aus den Zulassungsstudien, das heißt, von den 1 bis 2 Prozent der Patientinnen, und sagen, von diesen Auswertungen der 2 Prozent der Patientinnen gebe es keinen Effektunterschied? Sie wollen ernsthaft sagen, dass es bei 2 Prozent versus 98 Prozent, die Sie da heranziehen, keinen Unterschied gibt?

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Ich kann nur sagen, was wir gemacht haben, um zu sehen, was wir haben, und ich werde nicht sagen, dass dies ein starker Beweis ist. Das ist keine Gruppe von 500 Patienten. Aber von den 1 oder 2 Prozent, worauf Sie deuten, haben wir den Beweis, dass es keinen Unterschied in der Effektivität gibt und auch keinen Unterschied in der Sicherheit gibt.

Herr Dr. Kaiser: Hatten Sie die Daten in der schriftlichen Stellungnahme?

Herr Dr. Bruyniks (Shionogi): Nein, die haben wir nicht in die schriftliche Stellungnahme eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Weitere Fragen? – Keine. Weitere Anmerkungen, pharmazeutische Verbände noch, BPI, vfa? – Keine.

Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, Herr Dr. Rath oder wer immer möchte, aus seiner Sicht eine kurze Zusammenfassung abzugeben.

Herr Dr. Rath (Shionogi): Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken, dass Sie mir noch einmal die Möglichkeit der Stellungnahme geben. Wir haben heute hier eine sehr kontroverse Diskussion gehabt, die teilweise sehr emotional geprägt war, die aber meines Erachtens auch verdeutlicht, dass es einen hohen therapeutischen Bedarf für diese Patientenpopulation gibt. Wir haben aber auch sehr kontrovers diskutiert, ob die Effektivitätsdaten von der eingeschränkten Studienpopulation auf die Studienpopulation, die wir eingeschlossen haben, übertragbar sind. Dazu möchte ich noch einmal ganz kurz Stellung nehmen.

Auch wenn dies sehr kontrovers diskutiert worden ist und viele Argumente dazu geäußert worden sind, ist die Effektivität aus meiner Sicht, aus der Sicht von Shionogi sehr wohl übertragbar, wie eben auch von Herrn Professor Schönermark dargelegt. Nicht zuletzt haben ja auch all jene Patientinnen – das waren 60 Prozent –, die in der einen Studie zumindest vorher schon eine lokale Hormontherapie oder systemische Hormontherapie bekommen haben, diese Therapie abgebrochen, bevor sie überhaupt wussten, dass sie in die Studie eingeschlossen werden oder bevor sie dazu aufgefordert gewesen sind, diese abubrechen. Das heißt, diese gesamte Patientenpopulation hat vorher aus irgendwelchen Gründen – wir haben diese Gründe nicht erhoben – eine lokale Hormontherapie abgebrochen, in der Regel, da diese ja verschreibungspflichtig ist, auch im Konsens mit ihrem behandelnden Gynäkologen oder ihrer Gynäkologin. Das heißt, hier müssen ja Gründe vorgelegen haben, warum im Endeffekt diese Patientinnen diese Therapie dann eben abgebrochen haben.

Aus dieser Sicht heraus denke ich, dass sehr wohl zum einen die Effektivität auf die eingeschränkte Patientenpopulation übertragbar ist, aber zum anderen auch genügend Patientinnen in die Studie eingeschlossen worden sind, die eben eine Nichteignung hatten, aus welchen Gründen auch immer – das war genau die Formulierung, die das IQWiG in seiner Stellungnahme auch formuliert hat, dass eben keine Patienten- oder Studiendaten vorgelegt werden konnten –, sodass Patientinnen, aus welchen Gründen auch immer, mit einem Nichteignungskriterium eingeschlossen worden sind. Das haben wir sehr wohl getan. Ein Teil der Patienten, auch der überwiegende Teil, hatte eben Kriterien, die eine Nichteignung für eine Hormontherapie dargestellt haben. Aus diesem Grund kann man die Patientenpopulation sehr wohl als wirksam ansehen, auch die eingeschränkte Patientenpopulation, was eben zu einer Bewertung der Studienlage im Sinne eines Zusatznutzens führen müsste.

Weiterhin haben wir meines Erachtens auch ausgeräumt, dass die Fragen oder Beanstandungen zur Studiendauer nicht sach- und fachgerecht umgesetzt worden sind. Aus unserer Sicht ist die Studiendauer von zwölf Wochen für die Effektivität sehr wohl ausreichend, auch gemäß den Vorgaben, und in den Langzeitstudien haben wir noch eine wesentlich längere Studiendauer dargelegt, sodass also auch dieses Kriterium ausgeräumt worden ist.

Zur Umsetzung von Best Supportive Care möchte ich noch kurz sagen: Der Einsatz von Lubrikanzien, wie er auch von der Fachgesellschaft dargestellt wird, sicherlich zur Linderung der Symptomatik und im aktiven Gebrauch dann eingesetzt, ist das gängige Mittel der Wahl. Wenn wir hier weitere, andere Präparate noch zugelassen hätten, würde ein effektiver Vergleich überhaupt nicht mehr stattfinden können. Das heißt, wir mussten uns für ein Präparat entscheiden, und wir haben uns für die Lubrikanzien entschieden, was das gängigste Mittel der Wahl ist, um eben eine Abhilfe von Symptomatik zu erreichen, sodass auch dieser Punkt aus unserer Sicht korrekt umgesetzt worden ist.

Von daher würde ich gerne noch einmal die Bitte äußern, dass es zu einer Bewertung zumindest der Daten unserer vorgelegten Studien kommt. Es gibt kein anderes Präparat, das in dieser Therapie eingesetzt wird, inklusive der lokalen oder systemischen Hormonpräparate, für das bislang solche umfangreichen Daten vorgelegt wurden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Rath, herzlichen Dank an diejenigen, die sich an der in der Tat relativ emotionalen Diskussion der letzten guten Stunde beteiligt haben. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 16.20 Uhr