



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Apalutamid

Vom 20. August 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21
5. Beschluss	23
6. Anhang.....	32
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
B. Bewertungsverfahren	36
1. Bewertungsgrundlagen.....	36
2. Bewertungsentscheidung	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2 Nutzenbewertung	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
2.2.4 Therapiekosten.....	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	44

5.2	Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen in BW – AGNU Dr. Robert Rudolph.....	64
5.3	Stellungnahme Astellas Pharma GmbH.....	68
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	82
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	87
5.6	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	96
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Urologie	118
D.	Anlagen	137
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	137
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	152

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Apalutamid (Erleada®) wurde am 1. Februar 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 29. Januar 2020 hat Apalutamid (Erleada®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Apalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Apalutamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Apalutamid (Erleada®) gemäß Fachinformation

Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendepressionstherapie (ADT).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

- die konventionelle Androgendepression in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)
oder
- die konventionelle Androgendepression in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Abirateronacetat, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Docetaxel.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stellt eine Orchiectomie, neben der Anwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, eine Möglichkeit zur Umsetzung einer konventionellen Androgendeprivation (ADT) dar.

Weitere nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als patientenindividuelle palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Abirateronacetat vor (Beschluss vom 7. Juni 2018).

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach sollte gemäß der S3-Leitlinie² Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom zusätzlich zur konventionellen ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateronacetat empfohlen werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom mit Beschluss vom 7. Juni 2018 für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt.

Nur für diejenigen Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, wird eine alleinige konventionelle ADT, die entweder operativ mittels Orchiectomie oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erfolgen kann, empfohlen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit mHSPC analog den Leitlinienempfehlungen davon aus, dass für diese, hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand, eine Kombinationstherapie zusätzlich zur konventionellen ADT regelhaft infrage kommt und die Patienten Fernmetastasen (M1) aufweisen.

In der Gesamtschau wird daher die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder

² Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1. AWMF Registernummer 043-022OL.

Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- „die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).“

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer optionalen Prednison- oder Prednisolon-Anwendung im Rahmen der Therapieoption zu Docetaxel wird der zwischenzeitlich erfolgten Zulassung von Docetaxel im Anwendungsgebiet Rechnung getragen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier als weitere Studie für einen indirekten Vergleich die Studie CHARTED vorgelegt, welche das IQWiG nicht in der Dossierbewertung herangezogen hat, da aufgrund der fehlenden begleitenden Gabe von Prednison oder Prednisolon die Behandlung nicht der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Vor dem Hintergrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das IQWiG beauftragt, den Einfluss der Studie CHARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten. Aus dem Addendum des IQWiG geht hervor, dass eine Einbeziehung der Studie CHARTED keinen Einfluss auf die Dossierbewertung hat.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)) wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vorgelegt. Hierfür zieht er auf der Seite von Apalutamid in Kombination mit ADT die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) TITAN und auf der Seite von Docetaxel in Kombination mit ADT die RCT STAMPEDE, GETUG und CHARTED heran, wobei ADT (+ Placebo) den Brückenkomparator darstellt.

Studie TITAN

Bei der Studie TITAN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber einer Behandlung mit ADT und Placebo verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, wobei Metastasen in Form von mindestens einer nachgewiesenen Knochenläsion vorliegen mussten. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen bis zu drei Monaten vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit bis zu 6 Zyklen Docetaxel war erlaubt.

Die Randomisierung der insgesamt 1052 eingeschlossenen Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 1:1, stratifiziert nach Gleason-Score (< 7 vs. ≥ 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt und konnten danach auf eine Folgetherapie wechseln. Zum vorliegenden Datenschnitt vom 23.11.2018 erhielten im Interventionsarm (Apalutamid + ADT) 16,6 % und im Vergleichsarm (Placebo + ADT) 36,1 % der Patienten bereits eine systemische Folgetherapie, überwiegend in Form einer Hormontherapie.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das radiografische progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische lokale Progression (Harnröhren- oder Blasenaustrittsobstruktion), Schmerz, Fatigue, skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch laufend. Nach der Interimsanalyse zum vorliegenden Datenschnitt wurde die Verblindung aufgehoben und ein Behandlungswechsel vom Vergleichsarm zu Apalutamid in Kombination mit ADT erlaubt.

Studie GETUG

Die Studie GETUG ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Docetaxel in Kombination mit ADT gegenüber ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom und einem ECOG-PS ≤ 2 oder Karnofsky Index ≥ 70 %, für die zudem ein radiologischer Nachweis von Fernmetastasen vorlag. Die Patienten durften nicht länger als zwei Monate vor Studieneinschluss mit der ADT begonnen haben.

Insgesamt wurden 385 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die Studie randomisiert. Im Interventionsarm der Studie wurde Docetaxel in Kombination mit ADT und Dexamethason als Begleitbehandlung über maximal 9 Zyklen eingesetzt. Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm konnte die ADT chirurgisch oder mittels GnRH-Agonisten (allein oder in Kombination mit nicht steroidalen Antiandrogenen) bis zur Entwicklung einer Resistenz erfolgen.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren klinische bzw. biochemisches progressionsfreies Überleben (PFS), Morbidität, die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie UE.

Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Diese Anzahl der Therapiezyklen mit Docetaxel ist nicht zulassungskonform. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation soll Docetaxel bei Patienten mit mHSPC für maximal sechs Zyklen verabreicht werden.

Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie GETUG eingesetzte Therapie somit nicht hinreichend die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Die Studie GETUG wird daher nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Studie CHAARTED

Die Studie CHAARTED ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich einer Behandlung von Docetaxel in Kombination mit ADT gegenüber ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit pathologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer Diagnose des Prostatakarzinoms über einen erhöhten PSA-Spiegel (PSA: prostataspezifisches Antigen), radiologischer Evidenz für Fernmetastasen und einem ECOG-PS von ≤ 2 . Patienten, die eine ADT zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, wurden eingeschlossen, wenn die Therapie maximal 120 Tage vor Randomisierung begonnen wurde und seitdem keine Anzeichen der Krankheitsprogression vorlagen.

Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert. Im Interventionsarm der Studie erfolgte die Behandlung mit Docetaxel gemäß dem deutschen Zulassungsstatus mit bis zu 6 Zyklen und einer Begleittherapie mit Dexamethason. In beiden Studienarmen konnte die ADT chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga bis zur Entwicklung von Resistenz erfolgen. Bei Nichtansprechen auf die Hormontherapie konnten die Patienten im Vergleichsarm zur Docetaxel-Therapie wechseln.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Progression, die Zeit bis zum kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Morbidität, sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE.

Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen, da eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon nicht vorgesehen war und demgemäß nicht den Vorgaben der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach.

Vor dem Hintergrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das IQWiG damit beauftragt, den Einfluss der Studie CHAARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten unter der Annahme, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich gegeben ist.

Aus der Studie CHAARTED liegen für den adjustierten indirekten Vergleich potenziell geeignete Ergebnisse zur Mortalität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich unter Berücksichtigung der Studie CHAARTED kein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches zwischen Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT. Dies stimmt mit dem Ergebnis der Dossierbewertung überein.

Für den Endpunkt Lebensqualität liegen aus der Studie CHAARTED Daten vor, welche ebenso wie in der Studie TITAN mittels FACT-P erhoben worden sind. Jedoch wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Somit wäre für den Endpunkt eine Effektschätzung nicht ausreichend ergebnissicher, um in einem adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt werden zu können.

In Bezug auf die Kategorie Nebenwirkungen liegen aus der Studie CHAARTED keine Daten vor, welche für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Insgesamt hat ein Einschluss der Studie CHAARTED somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung.

Die Studie CHAARTED wird in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Studie STAMPEDE

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 Arme) beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit hormonsensitiven Prostatakarzinom und WHO-PS ≤ 2 eingeschlossen, deren Krankheitsbild einem der drei folgenden Kriterien entsprach:

- neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten,
- neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten,
- rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und / oder Operation vorbehandelt ist.

In die für die vorliegende Bewertung maßgeblichen Studienarme C (Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon; Interventionsarm) und A (ADT; Vergleichsarm) wurden insgesamt 1776 Patienten eingeschlossen, von denen 592 Patienten dem Interventionsarm und 1184 dem Vergleichsarm zugeteilt wurden.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel über maximal 6 Zyklen, bzw. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes über einen Therapieabbruch. Die ADT konnte sowohl chirurgisch als auch medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Falls eine ADT zu Studienbeginn bereits durchgeführt wurde, musste diese seit mindestens 14 Tagen jedoch maximal 3 Monaten bestehen. Die Behandlung mit ADT in den relevanten Studienarmen wurde protokollgemäß für mindestens 2 Jahre bzw. bis zum Auftreten einer ersten radiologischen, klinischen oder biochemischen Progression fortgeführt.

Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische skelettbezogene Ereignisse, weitere Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Begonnen wurde die gegenwärtig noch laufende Studie STAMPEDE im Jahr 2005, wobei die Rekrutierung der Patienten für die einzelnen Studienarme über einen unterschiedlich langen Zeitraum erfolgte. Für den Interventionsarm wurden die Patienten zwischen Oktober 2005 und März 2013 rekrutiert. Für den vorliegenden Datenschnitt vom 13.07.2018 basiert die Auswertung für den Vergleichsarm ausschließlich auf Patienten, die in diesem Zeitraum rekrutiert wurden.

Zur relevanten Patientenpopulation der Studie STAMPEDE

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist gemäß der Zulassung von Apalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE ausgewertet, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt. Diese umfasst 362 Patienten im Interventionsarm und 724 Patienten im Vergleichsarm. Insgesamt umfasst diese Teilpopulation 61 % der eingeschlossenen Gesamtpopulation der Studienarme.

Der überwiegende Anteil der Patienten in dieser Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (Interventionsarm: 74,6 % bzw. Vergleichsarm 72 %). Für die übrigen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben.

Insgesamt wird diese Teilpopulation der Studie STAMPEDE jedoch als hinreichende Abbildung der Zielpopulation erachtet.

Zur Ähnlichkeit der Studien TITAN und STAMPEDE im indirekten Vergleich

Zwischen den für den vorliegenden indirekten Vergleich herangezogenen Studien ergeben sich Unterschiede in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien. So begann die Rekrutierung der Studienteilnehmer der Studie STAMPEDE bereits im Oktober 2005 (Studie TITAN 2015), wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateron als Folgetherapien verfügbar wurden.

Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie TITAN gegenüber der Studie STAMPEDE erlaubte Vorbehandlung der Patienten mit Docetaxel, die auf 11 % der Patienten der Studie TITAN zutrifft.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators liegen insofern Unterschiede vor, als dass in der Studie TITAN die Patienten ihre Behandlung mit ADT bzw. GnRH-Agonisten bereits vor der Randomisierung begonnen haben mussten. In der Studie STAMPEDE wurde die ADT nach der Randomisierung begonnen.

Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie TITAN um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist.

Trotz der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE wird insgesamt jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss.

Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher auf Basis der Studien TITAN und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie TITAN mit Apalutamid in Kombination mit ADT, die Vergleichsseite bildet die relevante Teilpopulation der Studie STAMPEDE mit Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Als Brückenkomparator fungiert ADT bzw. Placebo + ADT.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 23.11.2018 verstarben in der Studie TITAN 83 Patienten (ca. 16 %) im Interventionsarm und 117 Patienten im Vergleichsarm (ca. 22 %). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen der TITAN noch nicht erreicht.

In der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE verstarben bis zum Datenschnitt vom 13.07.2018 225 Patienten (ca. 62 %) im Interventionsarm und 494 Patienten (ca. 68 %) im Vergleichsarm. Die medianen Überlebenszeiten betragen 59,1 Monate bzw. 43,1 Monate.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

Zum radiologischen progressionsfreien Überleben (rPFS) als Surrogat für das Gesamtüberleben

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zudem Analysen zur Validierung des Endpunktes rPFS als Surrogat für das Gesamtüberleben im Dossier vorgelegt. Dafür berechnet der pharmazeutische Unternehmer zunächst zwei Surrogate-Threshold-Effect (STE)-Grenzwerte basierend auf einem Studienpool von 16 bzw. 15 RCT. Dabei liegt jedoch für keinen der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche (TITAN vs. STAMPEDE, TITAN vs. GETUG, CHAARTED und TITAN vs. GETUG, CHAARTED, STAMPEDE) das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall für das rPFS vollständig unterhalb der berechneten STE-Grenzwerte. Aus den vorgelegten Analysen

ergibt sich daher kein ausreichender Nachweis dafür, dass das rPFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Morbidität

Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis

In den Vergleichsarmen der beiden Studien liegen zu allen Zeitpunkten deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit skelettbezogenem Ereignis vor. So zeigt sich beispielsweise bei Betrachtung des Zeitpunkts 24 Monate für den Vergleichsarm der Studie TITAN bei ca. 15 % der Patienten und für den Vergleichsarm der Studie STAMPEDE bei ca. 38 % der Patienten ein skelettbezogenes Ereignis. Zwar war in beiden Studien eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine umfassenden Angaben zur Anzahl der Patienten mit entsprechender Prophylaxe und zu den für die Prophylaxe eingesetzten Wirkstoffen vor.

Insgesamt wird daher nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen, sodass im Ergebnis für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen.

Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Morbidität ist somit nicht belegt.

Lebensqualität

In der Studie TITAN wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des Messinstruments FACT-P erhoben. In der Studie STAMPEDE erfolgte die Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30. Aufgrund der in den Studien verwendeten unterschiedlichen Messinstrumente ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Lebensqualität ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu jeder Patient in den Interventions- und Vergleichsarmen der Studien TITAN und STAMPEDE hat ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die jeweiligen Studienergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Zur Beobachtung und Verzerrung der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie TITAN wurden SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet. Im Verlauf der Studie brachen im Interventionsarm 34 % der Patienten und im Vergleichsarm 54 % der Patienten die Therapie ab. Hieraus ergibt sich für die Ergebnisse zu beiden Endpunkten in der Studie TITAN aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie STAMPEDE liegen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen vor. Patienten im Interventionsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Therapieende mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen) nachbeobachtet, ungeachtet der weiter fortlaufenden ADT. Die Patienten im Vergleichsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Abschluss der ADT, mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Die Beobachtungsdauer für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist im Interventionsarm der Studie STAMPEDE mit maximal 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung somit wesentlich kürzer als im Vergleichsarm. Weiterhin ist hinsichtlich potentieller Verzerrungen dieser

Endpunkte zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie STAMPEDE im Gegensatz zur Studie TITAN um eine unverblindete Studie handelt. Für die beiden Endpunkte wird in der Studie STAMPEDE zwar von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, jedoch nur von einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung für den Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung.

Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon mit einer Effektschätzung von HR: 0,10; 95 %-KI: 0,06; 0,17. Angesichts der Größe dieses Effekts wird nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Im Gegensatz dazu wird die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Berücksichtigung der zuvor genannten Unsicherheiten als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegen ausschließlich für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs Daten aus der Studie TITAN vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches ist somit nicht möglich.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Ergebnisse vor. Diese zeigen zwar einen für Apalutamid in Kombination mit ADT vorteilhaften Effekt, dieser lässt sich aufgrund der Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich nicht vor. Unter Berücksichtigung aller genannten Unsicherheiten kann somit insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Studien TITAN (Apalutamid + ADT vs. ADT) und STAMPEDE (Docetaxel + ADT + Prednisolon). Apalutamid in Kombination mit ADT wurde über den Brückenkomparator ADT mit Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird für den Endpunkt Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen, sodass im Ergebnis keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen.

Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche Instrumente zur Datenerhebung eingesetzt wurden.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Aussagen treffen. Hierbei zeigt sich zwar ein Effekt zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT, dieser lässt sich jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen nicht vor. Ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT kann somit in der Kategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit abgeleitet werden.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)) nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Apalutamid:

„Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %))
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon.

In der Endpunktkategorie Morbidität sowie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich lediglich für den Endpunkt schwerwiegende UE ein Vorteil für Apalutamid in Kombination mit ADT, der es jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit erlaubt bezüglich der Nebenwirkungen insgesamt einen Zusatznutzen abzuleiten.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)) nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um eine Unterschätzung handelt. Der pharmazeutische Unternehmer summiert in seiner Herleitung den Anteilswert von neu diagnostizierten Patienten mit Fernmetastasen mit dem Anteilswert von Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden sowie Fernmetastasen im Betrachtungsjahr neu entwickeln und gleichzeitig nicht kastrationsresistent sind. Hierdurch bleiben Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen eine ADT entwickelt haben und für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen, unberücksichtigt. Weiterhin stützen sich die Angaben zur Ermittlung des letztgenannten Anteilswertes auf Daten, bei denen die Beurteilung der Metastasierung nur 6 Wochen nach Beginn der ADT erfolgte. Dadurch werden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickelten.

Diese Angaben beinhalten keine Einschränkungen hinsichtlich des Allgemeinzustandes (nach ECOG / WHO bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) und umfassen auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Erleada[®] (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ADT				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Orchiektomie	einmalig	1	3,8 Tage mittlere Verweildauer	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ADT				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Orchiektomie	einmalig	1	3,8 Tage mittlere Verweildauer	-
in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednis(ol)on				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
ggf. Prednis(ol)on	2 x täglich	252	1	126
in Kombination mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednis(ol)on				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednis(ol)on	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365	1460 x 60 mg
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Orchiektomie	einmaliger Eingriff				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ADT					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Orchiektomie	einmaliger Eingriff				
in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednis(ol)on					
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	153 mg	1 x 160 mg	6	6 x 160 mg
ggf. Prednis(ol)on	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126	252 x 5 mg
in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on					
Abirateronacetat	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 mg
Prednis(ol)on	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	112 FTA	4.039,40 €	1,77 €	233,38 €	3.804,25 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Orchiektomie	-	-	-	-	Kosten ⁴ : 3.293,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Orchiektomie	-	-	-	-	Kosten ⁴ : 3.293,26 €
Abirateronacetat	56 FTA	3.429,77 €	1,77 €	0,00 €	3.428,00 €
Docetaxel ⁵	1 IFK	1.362,13 €	1,77 €	175,44 €	1.184,92 €
Prednison ⁶	100 TAB	16,05 €	1,77 €	0,43 €	13,85 €
Prednisolon ⁶	100 TAB	14,78 €	1,77 €	0,33 €	12,68 €

⁴ DRG M04B Basisentgelt; Stand: Juli 2020 (Quelle: <https://www.drg-research-group.de/index.php>)

⁵ Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Januar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 24. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Apalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Februar 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Apalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 28. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 6. August 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	1. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juli 2020 21. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostata-karzinom (mHSPC)

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apalutamid gemäß dem Beschluss vom 1. August 2019 zuletzt geändert am 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Apalutamid

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT 22.09.2020 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Januar 2020):

Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Adjustierter indirekter Vergleich von Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo)

Studie TITAN: Apalutamid + ADT **vs.** Placebo + ADT

Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT **vs.** ADT

Relevante Teilpopulation Studie STAMPEDE: Patienten mit Fernmetastasen

Mortalität

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkomparator)		Gruppenunter- schied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	525	n. e. 83 (15,8)	527	n. e. 117 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89] 0,005
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	362	59,1 [k. A.] 225 (62,2)	724	43,1 [k. A.] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95] 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					0,83 [0,60; 1,14] 0,247

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-20) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkompator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT ^b					
	525	n. e. 53 (10,1)	527	n. e. 64 (12,1)	0,80 [0,56; 1,15] 0,225
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT ^c					
	362	95,80 [k. A.] 132 (36,5)	724	49,68 [k. A.] 357 (49,3)	0,63 [0,51; 0,76] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					- ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkompator)		Gruppenunterschied
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 12 Monaten MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 12 Monaten MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
FACT-P (Gesamtscore)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	k. A.	112,8 (20,2) k. A.	k. A.	111,5 (19,4) k. A.	0,90 [-1,43; 3,23] 0,449 -0,05 [-0,21; 0,12]
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden					
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					- ^e

Nebenwirkungen^f

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkompator)		Gruppenunter- schied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	0,95 [0,95; 1,25] 507 (96,8)	527	1,71 [1,38; 1,87] 509 (96,6)	-
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	335	0,82 [k. A.] 327 (97,6)	724	1,48 [k. A.] 693 (95,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 104 (19,8)	527	n. e. 107 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20] 0,516
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	335	n. e. 96 (28,7)	724	n. e. 80 (11,0)	9,04 [5,92; 13,79] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					0,10 [0,06; 0,17] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. [23,5; n. e.] 223 (42,6)	527	n. e. [20,3; n. e.] 222 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20] 0,961
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					- ^g

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkompator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 42 (8,0)	527	n. e. 28 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27] 0,162
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	k. A.				
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					-
<p>^a Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher.</p> <p>^b Definiert als Auftreten einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen.</p> <p>^c Definiert als Auftreten von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompressionen oder der Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen (für Schmerzen oder Frakturprävention), oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen (präventiv oder zur Behandlung einer Fraktur).</p> <p>^d Für den Endpunkt wurde vom IQWiG in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p>^e Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie STAMPEDE mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist gemäß IQWiG nicht möglich.</p> <p>^f Für beide Studien beinhalten die Angaben zu UEs Ereignisse, die auch der Symptomatik zugeordnet werden können. Dies sind beispielsweise Rückenmarkskompression oder Harnretention. Diese treten jedoch bei nur wenigen Patienten auf und haben somit keine relevante Auswirkung auf die Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen.</p> <p>^g Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wurde vom IQWiG kein indirekter Vergleich berechnet.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	↔	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor. n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 2590 – 3640 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Erleada® (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	49.591,12 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € – 2.096,72 €
Orchiektomie	3.293,26 €
Gesamt:	50.837,90 € – 52.884,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednis(ol)on	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € – 2.096,72 €
Orchiektomie	3.293,26 €
Docetaxel	7.109,52 €
ggf. Prednis(ol)on	38,04 € – 41,55 €
Gesamt	8.356,30 € – 10.444,33 €
ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € – 2.096,72 €
Orchiektomie	3.293,26 €
Abirateronacetat	44.686,43 €
Prednis(ol)on	46,28 € – 50,55 €
Gesamt	45.979,49 € – 48.030,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Apalutamid**

neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apalutamid gemäß dem Beschluss vom 1. August 2019 zuletzt geändert am 20. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Apalutamid

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Januar 2020):

Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Adjustierter indirekter Vergleich von Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo)

Studie TITAN: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT

Relevante Teilpopulation Studie STAMPEDE: Patienten mit Fernmetastasen

Mortalität

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkomparator)		Gruppenunterschied
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert

		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	525	n. e. 83 (15,8)	527	n. e. 117 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89] 0,005
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	362	59,1 [k. A.] 225 (62,2)	724	43,1 [k. A.] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95] 0,003
Adjustierter indirekter Vergleich ^a : Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					
					0,83 [0,60; 1,14] 0,247
Morbidität					
Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT ^b					
	525	n. e. 53 (10,1)	527	n. e. 64 (12,1)	0,80 [0,56; 1,15] 0,225
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT ^c					
	362	95,80 [k. A.] 132 (36,5)	724	49,68 [k. A.] 357 (49,3)	0,63 [0,51; 0,76] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					
					- ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
		Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkomparator)	
		Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 12 Monaten MW (SE)		Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung nach 12 Monaten MW (SE)	
Endpunkt	N		N		Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges'g [95 %-KI]
FACT-P (Gesamtscore)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	k. A.	112,8 (20,2) k. A.	k. A.	111,5 (19,4) k. A.	0,90 [-1,43; 3,23] 0,449 -0,05 [-0,21; 0,12]
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden					
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					
					- ^e
Nebenwirkungen^f					
		Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkomparator)	
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunkt	N		N		Gruppenunterschied Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	0,95 [0,95; 1,25] 507 (96,8)	527	1,71 [1,38; 1,87] 509 (96,6)	-
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	335	0,82 [k. A.] 327 (97,6)	724	1,48 [k. A.] 693 (95,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 104 (19,8)	527	n. e. 107 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20] 0,516
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	335	n. e. 96 (28,7)	724	n. e. 80 (11,0)	9,04 [5,92; 13,79] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich ^g : Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					
					0,10 [0,06; 0,17] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					

Endpunkt	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon		ADT (+ Placebo) (Brückenkompator)		Gruppenunterschied Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. [23,5; n. e.] 223 (42,6)	527	n. e. [20,3; n. e.] 222 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20] 0,961
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11] k. A.
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
	524	n. e. 42 (8,0)	527	n. e. 28 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27] 0,162
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
	k. A.				
Adjustierter indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon					
	-				

- a: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher.
- b: Definiert als Auftreten einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen.
- c: Definiert als Auftreten von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompressionen oder der Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen (für Schmerzen oder Frakturprävention), oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen (präventiv oder zur Behandlung einer Fraktur).
- d: Für den Endpunkt wurde vom IQWiG in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt.
- e: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie STAMPEDE mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist gemäß IQWiG nicht möglich.
- f: Für beide Studien beinhalten die Angaben zu UEs Ereignisse, die auch der Symptomatik zugeordnet werden können. Dies sind beispielsweise Rückenmarkskompression oder Hamretention. Diese treten jedoch bei nur wenigen Patienten auf und haben somit keine relevante Auswirkung auf die Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen.
- g: Da die Anforderung an die Ergebnisicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wurde vom IQWiG kein indirekter Vergleich berechnet.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	↔	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 2 590 bis 3 640 Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Erleada® (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene

Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	49 591,12 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €
Orchiektomie	3 293,26 €
Gesamt:	50 837,90 € – 52 884,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednis(ol)on	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €
Orchiektomie	3 293,26 €
Docetaxel	7 109,52 €
gegebenenfalls Prednis(ol)on	38,04 € – 41,55 €
Gesamt	8 356,30 € – 10 444,33 €
ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €
Orchiektomie	3 293,26 €
Abirateronacetat	44 686,43 €
Prednis(ol)on	46,28 € – 50,55 €
Gesamt	45 979,49 € – 48 030,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/Jahr	Anzahl/ Patient/Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486,00 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-20) sofern nicht anders indiziert.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Februar 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Apalutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 6. August 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv,



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Apalutamid
- **Handelsname:** Erleada®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.06.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532)

Modul 1

(PDF 444,49 kB)

Modul 2

(PDF 227,93 kB)

Modul 3

(PDF 1,04 MB)

Modul 4

(PDF 26,85 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/>

02.06.2020 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Apalutamid (Erleada®)

Erleada ist indiziert:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) (siehe Abschnitt 5.1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apalutamid (ARN-509) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), ist:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

Stand der Information: Januar 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.06.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.11 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.06.2020
 - Mündliche Anhörung: 07.07.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.06.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Apalutamid - 2020-03-01-D-532*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/>

02.06.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Verfahren vom 01.04.2020 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.07.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Apalutamid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	23.06.2020
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen in BW – AGNU - Dr. Robert Rudolph	17.06.2020
Astellas Pharma GmbH	22.06.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.06.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.06.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.06.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Urologie	23.06.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Janssen-Cilag GmbH						
Sindern, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Eisele, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Böhm, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Metin, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Astellas Pharma GmbH						
Giersdorf, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Brauner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Grimm, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Reinmuth, Hr. Prof. Dr.						

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.06.2020
Stellungnahme zu	Apalutamid (Erleada®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 2. Juni 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Apalutamid (Erleada®) Stellung. Apalutamid ist ein oral verabreichter, selektiver Inhibitor des Androgenrezeptors (AR) indiziert für die Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, das ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweist (HRMOCRPC) und für die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC).</p> <p>Hintergrund zum Erkrankungsstadium mHSPC</p> <p>Mit dem Auftreten von Fernmetastasen erfahren Patienten mit Prostatakarzinom eine bedeutsame Zäsur in ihrer Erkrankung, da nunmehr ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich ist.</p> <p>Das heißt, bei der Erkrankung des mHSPC handelt es sich bereits um eine palliative Therapiesituation, in welcher die weitere Ausbreitung der Tumorerkrankung verhindert werden soll. Die Mehrheit der Patienten mit einem mHSPC ist zum Zeitpunkt der Diagnose nicht systemisch vortherapiert oder mit einer Prostatektomie oder Radiotherapie eines initial zurückliegenden lokalisierten Prostatakarzinoms behandelt. Daher ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit in der Therapie des mHSPC eine gute Verträglichkeit der Therapie maßgeblich. Die Aufrechterhaltung einer von der Therapie unbeeinflussten Lebensweise durch ein geringes Auftreten von belastenden unerwünschten oder lebensbedrohlichen Ereignissen stellt ein wichtiges Ziel in der Therapie des mHSPC dar.</p> <p>Eine aktive Erkrankungskontrolle mit Apalutamid trägt für diese interventionsbedürftige Patienten wesentlich zum Erreichen der beschriebenen patientenrelevanten Therapieziele bei. Janssen möchte die Möglichkeit ergreifen,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch diese Stellungnahme zu folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen:</p> <p>Quantifizierung des Zusatznutzens</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen untermauert den vom IQWiG abgeleiteten Zusatznutzen in Form eines geringeren Schadens gegenüber Docetaxel und stellt dar, dass eine Quantifizierung und Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens möglich ist. <p>Zusatznutzen aufgrund des Endpunktes schwere unerwünschte Ereignisse</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen beschreibt, dass der indirekte Vergleich für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse den Verträglichkeitsvorteil von Apalutamid gegenüber Docetaxel unterstützt und für die Herleitung des Zusatznutzens von Relevanz ist. <p>Akzeptanz der Studien CHAARTED und GETUG</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen legt dar, warum die Studien CHAARTED und GETUG eingeschlossen wurden. <p>Vergleichbarkeit der Studie STAMPEDE und TITAN</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen bekräftigt die vom IQWiG bereits bestätigte Vergleichbarkeit der Studien TITAN und STAMPEDE. <p>Studienzentren in der Studie STAMPEDE</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen präsentiert Informationen zu den Studienzentren in der Studie STAMPEDE	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.45 S.39	<p>Quantifizierung des Zusatznutzens</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>“Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUE zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednison + ADT. Aufgrund der Datenlage in der Studie STAMPEDE, bezieht sich diese Aussage auf den Zeitraum 6 bis 7 Monate (siehe Abschnitt 2.4.2). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ADT. Die Größe des Effekts lässt sich aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation allerdings nicht quantifizieren. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Endpunkte SUEs und schwere UEs einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.” (S. 45)</p> <p>“Die Therapie mit Docetaxel war jedoch gemäß Zulassung auf maximal 6 Zyklen beschränkt, ADT wurde darüberhinausgehend fortgeführt. Die Nachbeobachtung der Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm richtete sich nach der Dauer der Docetaxel-Behandlung, sodass die Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT Arm insgesamt wesentlich kürzer, maximal 6 bis 7 Monate ab Randomisierung für UEs beobachtet wurden (siehe Anhang A). Die vom pU vorgelegte Effektschätzung, das Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional Hazards – Modell, ist in der vorliegenden</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenkonstellation sachgerecht und wird herangezogen. Die Effektschätzung ist jedoch nur für diesen Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten interpretierbar und potenziell niedrig verzerrt.“ (S. 39)</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG leitet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Dabei stuft das IQWiG den Zusatznutzen aufgrund der Datenkonstellation sowohl für die Wahrscheinlichkeit als auch für das Ausmaß des Zusatznutzen herab. Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass es sich bei der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aufgrund der Limitationen des indirekten Vergleichs um einen Anhaltspunkt handelt. Im Folgenden wird erklärt, warum jedoch eine Quantifizierung des Ausmaßes im Sinne der AM-NutzenV vollzogen werden kann.</p> <p>Janssen liefert für den Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit zwei qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studien. Das IQWiG bewertet die Methodik des adjustierten indirekten Vergleichs als adäquat und stuft das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien als niedrig ein. Bei der Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte zeigen sich im indirekten Vergleich eindeutige Effekte zugunsten von Apalutamid bei den schweren UE CTCAE \geq Grad 3 (HR 0,41 [0,30; 0,57] $p < 0,001$) und schwerwiegenden UE (HR 0,10 [0,06; 0,17] $p < 0,001$). Der Effekt für die schwerwiegenden UE ist auch nach Aussage des IQWiG für den betrachteten Zeitraum potenziell niedrig verzerrt.</p>	<p><u>Zur Beobachtung und Verzerrung der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</u></p> <p>In der Studie TITAN wurden SUE und schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet. Im Verlauf der Studie brachen im Interventionsarm 34 % der Patienten und im Vergleichsarm 54 % der Patienten die Therapie ab. Hieraus ergibt sich für die Ergebnisse zu beiden</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein niedriges Verzerrungspotenzial kann analog zur Begründung des IQWiG für die schwerwiegenden UE auch für die schweren UE angenommen werden. Da aufgrund der konsistenten Datenlage davon auszugehen ist, dass dieser patientenrelevante Vorteil verlässlich für 6 bis 7 Monate vorhanden ist, kann aus Sicht von Janssen von einer relevanten und nicht nur moderaten Vermeidung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen ausgegangen werden.</p> <p>Darüber hinaus kann bei der Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Docetaxel zudem davon ausgegangen werden, dass der im indirekten Vergleich beobachtete Vorteil für Apalutamid nicht nur auf 6 bis 7 Monate beschränkt ist. Die Therapie mit der intravenösen und zytotoxischen Chemotherapie Docetaxel stellt einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten dar. Neben den physischen Belastungen, welche u.a. aus den Zyklen einer Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potenziell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem neutropenischen Fieber oder anderen lebensbedrohlichen Komplikationen (1-3). Patienten mit mHSPC, die zu diesem Zeitpunkt oft symptomfrei sind, weisen eine hohe Lebensqualität auf (4) und wurden bis dahin in der Regel gar nicht oder nur mit einer oralen antiandrogenen Therapie behandelt. Diese Patienten kommen durch die Chemotherapie daher erstmalig in Berührung mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und in seltenen Fällen sogar in die Gefahr therapiebedingt zu versterben (1-3).</p> <p>Die deutlich häufigeren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. eine</p>	<p>Endpunkten in der Studie TITAN aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>In der Studie STAMPEDE liegen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen vor. Patienten im Interventionsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Therapieende mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen) nachbeobachtet, ungeachtet der weiter fortlaufenden ADT. Die Patienten im Vergleichsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Abschluss der ADT, mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Die Beobachtungsdauer für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist im Interventionsarm der Studie STAMPEDE mit maximal 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung somit wesentlich kürzer als im Vergleichsarm. Weiterhin ist hinsichtlich potentieller Verzerrungen dieser Endpunkte zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie STAMPEDE im Gegensatz zur Studie TITAN um eine unverblindete Studie handelt. Für die beiden Endpunkte wird in der Studie STAMPEDE zwar von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen,</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neutropenie unter Docetaxel im Vergleich zu Apalutamid stellen für den Patienten nicht nur eine körperliche und psychisch starke Belastung dar (5), sondern können auch eine große Bedeutung für den Arbeitsalltag des Patienten haben, vor allem wenn das Ereignis zu schwerwiegenden Behinderungen und damit unter Umständen auch zu Arbeitsunfähigkeit führt. Ebenfalls zu erwähnen sind die Notfalleinweisungen von Patienten unter Docetaxeltherapie. Es zeigte sich, dass Patienten unter einer nebenwirkungsarmen Hormontherapie weniger häufig eine Notaufnahme aufsuchen mussten als Patienten, die mit Docetaxel therapiert wurden (6).</p> <p>Außerdem ist eine Behandlung mit einer intravenösen zytotoxischen Docetaxel-Therapie auch mit einigen potenziellen irreversiblen Langzeittoxizitäten verbunden, die den Patienten auch zu einem späteren Zeitpunkt nach Abschluss der Behandlung noch belasten und einschränken kann. Die häufigsten langfristigen Nebenwirkungen von Docetaxel sind sensorische periphere Neuropathien, deren Auftreten sich bis zum Abschluss der Therapie auf bis zu 40,8% akkumulieren können (7).</p> <p>Aufgrund der deutlichen Vermeidung von Nebenwirkungen von Apalutamid im Vergleich zu Docetaxel über einen langen Zeitraum von 6 bis 7 Monaten, nachgewiesen in einem mit zwei qualitativ hochwertigen RCTs durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich, ist aus Sicht von Janssen die Quantifizierung eines Zusatznutzens im Sinne eines beträchtlichen Zusatznutzens gerechtfertigt. Darüber hinaus kann bei der Betrachtung des Nebenwirkungsprofils von Docetaxel zudem davon ausgegangen werden,</p>	<p>jedoch nur von einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung für den Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon mit einer Effektschätzung von HR: 0,10; 95 %-KI: 0,06; 0,17. Angesichts der Größe dieses Effekts wird nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Im Gegensatz dazu wird die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Berücksichtigung der zuvor genannten Unsicherheiten als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass der im indirekten Vergleich beobachtete Vorteil für Apalutamid nicht nur auf 6 bis 7 Monate beschränkt ist.	für den Endpunkt SUE Ergebnisse vor. Diese zeigen zwar einen für Apalutamid in Kombination mit ADT vorteilhaften Effekt, dieser lässt sich aufgrund der Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich nicht vor. Unter Berücksichtigung aller genannten Unsicherheiten kann somit insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT abgeleitet werden.
S.9 S.38	<p>Zusatznutzen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>„Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in der Studie TITAN ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher. Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.“</p> <p>„Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCA-Grad ≥ 3), die jeweils bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch beobachtet wurden, ergibt sich aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial (Patienten mit Therapieabbruch im Studienverlauf: Apalutamid + ADT: 34 %, Placebo + ADT: 54 %).“</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung</p> <p>Aus Sicht von Janssen stellt der Endpunkt schwere UE aufgrund der definierten Schweregradeinteilung CTCAE ≥ 3 einen patientenrelevanten Endpunkt dar und ist somit für die Bewertung der Nebenwirkungen von Apalutamid im Vergleich zu Docetaxel relevant. Dies wird auch vom IQWiG bestätigt, welches den Endpunkt als patientenrelevanten Endpunkt in die Nutzenbewertung einschließt. Im darauffolgenden Schritt leitet das IQWiG jedoch für den Endpunkt schwere UE ein hohes Verzerrungspotenzial ab und zieht aufgrund dessen den indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel für den Endpunkt schwere UE nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Das IQWiG begründet das hohe Verzerrungspotenzial des Endpunkts mit einer auf 30 Tage nach Ende der Therapie begrenzten Zeit für unerwünschte Ereignisse und einer unterschiedlichen Rate an Therapieabbruchern in der Studie TITAN: „Apalutamid + ADT: 34 %, Placebo + ADT: 54 %“.</p> <p>Janssen stimmt dem IQWiG insofern zu, dass der Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie TITAN prinzipiell über ein hohes Verzerrungspotenzial verfügt. Im Folgenden wird begründet, warum es – wie im Nutzendossier dargestellt – gerechtfertigt ist, den adjustierten indirekten Vergleich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Effektausmaß nicht vollständig durch Verzerrungen erklärbar</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Auswertung des Endpunktes schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein deutlicher Effekt zugunsten von Apalutamid im Vergleich zu Docetaxel (HR 0,41 [0,30; 0,57], $p < 0,0001$). Dieser Effekt ist konsistent zu dem Ergebnis für den Endpunkt schwerwiegende UE. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der konsistente und gleichgerichtete Vorteil von Apalutamid über mehrere Hauptkategorien der Verträglichkeit im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt werden kann.</p> <p>Infolgedessen leitet Janssen aufgrund der relevanten Vermeidung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weiterhin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.</p>	
S.5f	<p style="text-align: center;">Akzeptanz der Studien CHAARTED und GETUG</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>„Die vom pU zu Vergleichstherapie vorgelegten Studien GETUG und CHAARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.</p> <p>In der RCT GETUG wurde im Interventionsarm Docetaxel + ADT mit Dexamethason als Begleitbehandlung über maximal 9 Zyklen eingesetzt. Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Gemäß der Fachinformation soll Docetaxel bei</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit mHSPC aber nur für maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Des Weiteren erfolgte in der Studie GETUG, anders als für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, keine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon. Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie GETUG eingesetzte Therapie mit Docetaxel + ADT nicht die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab.</p> <p>In der RCT CHAARTED erfolgte im Interventionsarm zusätzlich zur Behandlung mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen; + Dexamethason) keine Gabe von Prednison oder Prednisolon. Die im Interventionsarm der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet daher nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ab.“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Janssen hat in seiner systematischen Literaturrecherche für den adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel die Studien CHAARTED und GETUG als bewertungsrelevante Studien eingeschlossen und bei Vorliegen von hinreichend ähnlich operationalisierten Endpunkten eine Metaanalyse durchgeführt. Dies traf für die Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS zu.</p> <p>Ausgehend von dem der Zulassung zugrunde liegenden EPAR der EMA für Docetaxel (8), in der sowohl die Studie GETUG als auch die Studie CHAARTED eingeschlossen wurden, hat Janssen beide Studien im Einklang</p>	<p>Die Studie GETUG ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Docetaxel in Kombination mit ADT gegenüber ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verglichen wird. Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Diese Anzahl der Therapiezyklen mit Docetaxel ist nicht zulassungskonform. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation soll Docetaxel bei Patienten mit mHSPC für maximal sechs Zyklen verabreicht werden.</p> <p>Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit der Zulassung für den adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossen.	<p>GETUG eingesetzte Therapie somit nicht hinreichend die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Die Studie GETUG wird daher nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Die Studie CHARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen, da eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon nicht vorgesehen war und demgemäß nicht den Vorgaben der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das IQWiG damit beauftragt, den Einfluss der Studie CHARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten unter der Annahme, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich gegeben ist.</p> <p>Aus der Studie CHARTED liegen für den adjustierten indirekten Vergleich potenziell geeignete Ergebnisse zur Mortalität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich unter Berücksichtigung der Studie CHARTED kein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches zwischen Apalutamid + ADT</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber Docetaxel + ADT. Dies stimmt mit dem Ergebnis der Dossierbewertung überein.</p> <p>Für den Endpunkt Lebensqualität liegen aus der Studie CHARTED Daten vor, welche ebenso wie in der Studie TITAN mittels FACT-P erhoben worden sind. Jedoch wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Somit wäre für den Endpunkt eine Effektschätzung nicht ausreichend ergebnissicher, um in einem adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt werden zu können.</p> <p>In Bezug auf die Kategorie Nebenwirkungen liegen aus der Studie CHARTED keine Daten vor, welche für einen indirekten Vergleich geeignet sind.</p> <p>Insgesamt hat ein Einschluss der Studie CHARTED somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung.</p> <p>Die Studie CHARTED wird in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34 S. 25	<p style="text-align: center;">Vergleichbarkeit der Studie STAMPEDE und TITAN</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p><u>Ähnlichkeit der Patientenpopulationen</u></p> <p>„Bei der Vorbehandlung mit ADT liegen Unterschiede zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE vor. In der Studie TITAN musste die ADT mindestens 14 Tage und maximal 3 Monate vor der Randomisierung begonnen werden. In der Studie STAMPEDE sollten vorzugsweise Patienten eingeschlossen werden, die vor der Randomisierung keine Behandlung mit ADT begonnen haben. Bei einer bereits bestehenden ADT durfte diese nicht länger als 12 Wochen vor der Randomisierung eingenommen worden sein.</p> <p>In der Studie TITAN hatten entsprechend des Einschlusskriteriums alle Patienten eine Vorbehandlung mit ADT vor Randomisierung begonnen. In der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE wurde eine ADT für mHSPC bei allen Patienten erst nach der Randomisierung initiiert. Die Patienten in der Studie TITAN wurden im Median 1,8 Monate vor der Randomisierung mit ADT behandelt. Insbesondere weil eine ADT dauerhaft eingesetzt wird, wird nicht davon ausgegangen, dass eine solche vergleichsweise kurze ADT-Vorbehandlung, gemessen an der gesamten Behandlungsdauer in beiden Studien (siehe Tabelle 10) maßgebliche Auswirkung hat. Daher wird auch nicht davon ausgegangen, dass die Patienten der Studie TITAN zum Zeitpunkt der Randomisierung sich deswegen</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispielsweise in ihrer Krankheitsschwere oder ihrem Risikoprofil maßgeblich von den Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE unterscheiden.“ (S. 33)</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Janssen unterstreicht die gute Vergleichbarkeit der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE hinsichtlich der ADT-Vorbehandlung beider Patientenpopulationen. Die Daten der Studie STAMPEDE zeigen, dass entsprechend der Versorgungsrealität auch in diese Studie mit einem hohen Anteil (95,3% Docetaxel-Arm; 93,65% ADT-Arm) Patienten eingeschlossen wurden, die bereits vor Randomisierung eine ADT erhielten.</p> <p>Die mediane Zeit der Vorbehandlung mit ADT in der Studie STAMPEDE ist mit 1,8 Monaten (Docetaxel-Arm) und 1,7 Monaten (ADT-Arm) fast identisch mit der medianen Zeit der Vorbehandlung aus der Studie TITAN (1,8 Monate), so dass dies die Vergleichbarkeit der in den ITC eingeschlossenen Studie noch weiter bekräftigt.</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>„Ein Großteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation hatte bereits bis zum vorliegenden Datenschnitt eine systemische Folgetherapie erhalten (Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm: 68 %, ADT-Arm: 80 %). Es geht jedoch aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob sich die Angabe zur Folgetherapie nur auf Therapien des Prostatakarzinoms oder auch Begleittherapien wie z. B. Bisphosphonate beziehen (siehe Tabelle 30).“ (S.</p>	<p>Zwischen den für den vorliegenden indirekten Vergleich herangezogenen Studien TITAN und STAMPEDE ergeben sich Unterschiede in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien. So begann die Rekrutierung der Studienteilnehmer der Studie STAMPEDE bereits im Oktober 2005 (Studie TITAN 2015), wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateron als Folgetherapien verfügbar wurden.</p> <p>Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie TITAN gegenüber der Studie STAMPEDE erlaubte Vorbehandlung der Patienten mit Docetaxel, die auf 11 % der Patienten der Studie TITAN zutrifft.</p> <p>Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators liegen insofern Unterschiede vor, als dass in der Studie TITAN die Patienten ihre Behandlung mit ADT bzw. GnRH-Agonisten bereits vor der Randomisierung</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>25)</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In der Studie STAMPEDE erhielten insgesamt 825 Patienten eine Folgetherapie. Diese unterteilen sich in 247 (68%) Patienten im Docetaxel-Arm und 578 (80%) Patienten im ADT-Arm. Von den 247 Patienten im Docetaxel-Arm bekamen 165 Patienten eine aktive Therapie des Prostatakarzinoms. Im ADT-Arm waren es 406 der insgesamt 578 Patienten, die eine aktive Therapie des Prostatakarzinoms erhielten. Unter den Begriff der aktiven Therapie des Prostatakarzinoms fallen die Folgetherapien mit Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und andere Chemotherapien.</p> <p><u>Zitate aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>Ähnlichkeit der Studiendurchführung:</p> <p>„Bei den Begleittherapien liegen aufgrund unterschiedlicher Zeiträume der Studiendurchführung möglicherweise Unterschiede vor. In beiden Studien war der Einsatz einer pharmakologischen Prävention und Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen erlaubt. In der Studie TITAN waren zu Prophylaxe und Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen die Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate oder der Wirkstoff Denosumab erlaubt. In der Studie STAMPEDE waren</p>	<p>begonnen haben mussten. In der Studie STAMPEDE wurde die ADT nach der Randomisierung begonnen.</p> <p>Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie TITAN um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE wird insgesamt jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher auf Basis der Studien TITAN und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie TITAN mit Apalutamid in Kombination mit ADT, die Vergleichsseite bildet die relevante Teilpopulation der Studie STAMPEDE mit Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Als Brückenkompator fungiert ADT bzw. Placebo + ADT.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jegliche notwendigen Wirkstoffe erlaubt. Jedoch wurde der Wirkstoff Denosumab erst 2010 zugelassen und stand in den ersten 5 Jahren der Laufzeit der Studie STAMPEDE den eingeschlossenen Patienten nicht zur Verfügung. Die Angaben zu erfolgten Begleittherapien in der Studie STAMPEDE liegen nicht vor. Es kann daher nicht bewertet werden, inwiefern weitere über die beschriebene Verfügbarkeit von Denosumab hinausgehende Unterschiede in der Begleitbehandlung bestehen. Insgesamt ist nicht bekannt wie viele Patienten eine Begleitbehandlung zur Prävention oder Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen erhielten und welche Wirkstoffe dabei eingesetzt wurden. Der beschriebene Unterschied stellt zwar nicht die grundsätzliche Ähnlichkeit der Studien infrage, wird jedoch endpunktspezifisch, insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse des Endpunkts skelettbezogene Ereignisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3).“ (S.31)</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Bei der Verwendung von Bisphosphonaten in der Studie TITAN (Placebo 18,6%; Apalutamid 13%) und in der Studie STAMPEDE (ADT 0%, Docetaxel 2,49%) zeigen sich Unterschiede, die aufgrund der im Folgenden diskutierten Publikationen die Vergleichbarkeit der Studien nicht in Frage stellen:</p> <p>Bezüglich der osteoprotektiven Wirkung von Bisphosphonaten wurde in einer 2016 veröffentlichten Meta-Analyse von Vale et al. beschrieben, dass ihre</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Untersuchungen im STAMPEDE Arm B über die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten (Zoledronsäure) zum Behandlungsstandart ADT keine Evidenz für eine Verlängerung des Überlebens bei Männern mit mHSPC liefern und jede mögliche Wirksamkeit der Substanz als sehr gering einzustufen sei (9). Eine weitere Arbeit der STAMPEDE Gruppe zeigt zudem, dass die Gabe von Zoledronsäure zum Behandlungsstandard keinen protektiven Effekt auf die „Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis“ hat (10).</p> <p>Hinsichtlich der Gabe der osteoprotektiven Substanz Denosumab konnte kein relevanter Unterschied zwischen der Studie STAMPEDE und der Studie TITAN beobachtet werden. Während in der Studie STAMPEDE ein Patient eine Begleitmedikation mit Denosumab erhielt, bekamen in der Studie TITAN im Kontrollarm 5,3% und im Interventionsarm lediglich 4,2% der Patienten Denosumab als Begleitmedikation. (11)</p> <p>Im Einklang mit der Einschätzung des IQWiG kann insgesamt davon ausgegangen werden, dass die beobachteten Unterschiede bezüglich der Vor-, Begleit- und Folgetherapien zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE die Vergleichbarkeit nicht einschränken.</p>	
(REFS. 18	<p><u>Studienzentren</u> <u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 49)</u></p> <p>„Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Zentren Patienten in den 2 relevanten Studienarmen eingeschlossen haben“ S.18, Fußnote zu Tabelle 6</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung</u> Die Daten aus den beiden relevanten Studienarmen (A und C) stammen aus 101 von insgesamt 106 Studienzentren, die an der Studie STAMPEDE beteiligt sind.	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78(2):127-137.
2. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian J Androl*. 2012;14(2):226-231.3.
3. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(7):682-687.
4. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, et al. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naive metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol*. 2018;36(4):158.e113-158.e120.
5. Fortner BV, Tauer KW, Okon T, Houts AC, Schwartzberg LS. Experiencing neutropenia: quality of life interviews with adult cancer patients. *BMC Nurs*. 2005;4:4.
6. Wallis CJD, Satkunasivam R, Saskin R, Bansal S, Kulkarni GS, Emmenegger U, et al. Population-based Analysis of Treatment Toxicity Among Men With Castration-resistant Prostate Cancer: A Phase IV Study. *Urology*. 2018;113:138-145.
7. Schweizer MT, Gulati R, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery RB, Yu EY, et al. Docetaxel-related toxicity in metastatic hormone-sensitive and metastatic castration-resistant prostate cancer. *Med Oncol*. 2016;33(7):77.
8. European Medicines Agency (EMA). EPAR TAXOTERE. Last updated 11/06/2020. 2020 [17.06.2020]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_en.pdf.
9. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(2):243.
10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10024):1163.
11. Janssen Research & Development LLC. Interim Clinical Study Report. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormonesensitive Prostate Cancer (mHSPC). Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN). Protocol 56021927PCR3002; Phase 3. JNJ-56021927 (apalutamide). 10 April 2019. 2019.

**5.2 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen in BW – AGNU
Dr. Robert Rudolph**

Datum	14.6.2020
Stellungnahme zu	Apalutamid
Stellungnahme von	<i>AGNU Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen in BW</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Anmerkung aus der Praxis

Zu den Nebenwirkungen

Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Nebenwirkungen von Apa +ADT verschwinden meist nach absetzen der Therapie

Bei Doc + P + ADT sind die Nebenwirkungen insbesondere die Polyneuropatie lebenslang!

Der Grad der zu erwartenden Nebenwirkung sagt nichts **über deren Dauer** aus.

Dies wurde bisher nur untergeordnet berücksichtigt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Ergebnisse vor. Diese zeigen zwar einen für Apalutamid in Kombination mit ADT vorteilhaften Effekt, dieser lässt sich aufgrund der Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	22.06.2020
Stellungnahme zu	Apalutamid/Erleada®
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, Zeile 8–10	<p><u>Unterschied zwischen der mHSPC Zulassung von Docetaxel und der ZVT Definition des G-BA bezüglich des optionalen Charakters der Prednison/Prednisolon-Gabe zusätzlich zu Docetaxel</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung an, dass die Studien CHARTED und GETUG aufgrund der unzureichenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht für den Einschluss in den vom Hersteller vorgelegten indirekten Vergleich geeignet sind. Diesen Umstand führt das IQWiG konkret auf das Fehlen der zusätzlichen Prednison bzw. Prednisolon-Gabe in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) in den Studien CHARTED und GETUG zurück:</p> <p><i>„Der pU benennt eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Population der Patienten mit mHSPC. Dabei lässt er Prednison bzw. Prednisolon unerwähnt.“</i></p> <p>Und</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Zeile 9–11	<p>„Die vom pU zu Vergleichstherapie vorgelegten Studien GETUG und CHAARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für die Indikation von Apalutamid „zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit ADT“ definierte der G-BA die „konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon, nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS/WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)“ als ZVT. Das IQWiG hat diese Definition der ZVT als Grundlage für den Ausschluss der Studien CHAARTED und GETUG in den vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten indirekten Vergleich angesetzt. Die beschriebene ZVT kann aus folgenden Gründen jedoch nicht als korrektes Beurteilungskriterium herangezogen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Inkorrekte Berücksichtigung der mHSPC Zulassung von Docetaxel bei der Definition der ZVT: die vom G-BA getroffene Definition der ZVT berücksichtigt nicht den Umstand, dass die Gabe von Prednison oder Prednisolon</i> 	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusätzlich zu Docetaxel gemäß Zulassung lediglich als optional angezeigt ist. Dies kann den zugänglichen Fachinformationen zu Docetaxel (hier beispielsweise für Docetaxel Zentiva, TAXOTERE, Docetaxel Accord, Docetaxel KABI, Docetaxel AqVida, zum Stand 15.06.2020) entnommen werden. Die Fachinformationen weisen einen einheitlichen Wortlaut bezüglich des Einsatzes von Prednison/Prednisolon in der Behandlung des mHSPC mit Docetaxel und einer ADT auf: „[...] ist in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon, zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom angezeigt.“ (1-5) Entsprechend der Zulassung sollte auch die festgelegte ZVT den lediglich optionalen Charakter der Prednison/Prednisolon-Gabe adäquat wiedergeben.</p> <p>2. <i>Medizinische Evidenz für die Erteilung der mHSPC Zulassung von Docetaxel:</i> den Ausführungen der <i>European Medicines Agency (EMA) im Variation Assessment Report</i> zu Taxotere (6), datiert auf den 19. September 2019, kann entnommen werden, dass insbesondere die Langzeitevidenz aus den für die Zulassungserweiterung eingereichten Studien STAMPEDE und CHAARTED als Grundlage für die Erteilung der mHSPC Zulassung von Docetaxel herangezogen wurde (die Ergebnisse der Studie GETUG wurden als supportive Evidenz ebenfalls mit dem</p>	<p>Gemäß der S3-Leitlinie sollte Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom zusätzlich zur konventionellen ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateronacetat empfohlen werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom mit Beschluss vom 7. Juni 2018 für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt.</p> <p>Nur für diejenigen Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, wird eine alleinige konventionelle ADT, die entweder operativ mittels Orchiektomie oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erfolgen kann, empfohlen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit mHSPC analog den Leitlinienempfehlungen davon aus, dass für diese, hinsichtlich etwaiger Ko-Morbiditäten und dem Allgemeinzustand, eine Kombinationstherapie zusätzlich zur konventionellen ADT regelhaft infrage kommt und die Patienten Fernmetastasen (M1) aufweisen.</p> <p>In der Gesamtschau wird daher die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Antrag auf Zulassungserweiterung eingereicht). Das mediane Gesamtüberleben fiel in den Auswertungen zur Langzeitevidenz beider Studien in ähnlicher Größenordnung aus (STAMPEDE: 58,8 Monate vs. CHAARTED: 57,6 Monate). Da beide Studien explizit aufgrund der vorgelegten ähnlichen Ergebnisse als zulassungsbegründend beschrieben und diese mit ergänzender Gabe von Prednison/Prednisolon (STAMPEDE) als auch ohne ergänzende Gabe von Prednison/Prednisolon (CHAARTED) durchgeführt wurden, empfahl die EMA die optionale Gabe von Prednison/Prednisolon bei der Behandlung von mHSPC-Patienten mit Docetaxel. Diese Empfehlung wurde von der Europäischen Kommission bei der mHSPC Zulassung von Docetaxel (siehe Ausführungen ad 1) entsprechend übernommen. Eine abweichende Interpretation zur korrekten Anwendung von Docetaxel durch IQWiG und G-BA bei Patienten mit mHSPC entbehrt folglich einer nachvollziehbaren Rationale.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die beschriebene Sachlage erfordert eine Neubewertung der ZVT durch den G-BA gemäß 5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 VerfO. Die Neubewertung der ZVT durch den G-BA sollte mit einer</p>	<p>Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).“ <p>Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer optionalen Prednison- oder Prednisolon-Anwendung im Rahmen der Therapieoption zu Docetaxel wird der</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechenden Aktualisierung der zu berücksichtigenden Evidenzgrundlage und der erneuten Beurteilung der hieraus resultierenden Ergebnisse einhergehen.	zwischenzeitlich erfolgten Zulassung von Docetaxel im Anwendungsgebiet Rechnung getragen. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier als weitere Studie für einen indirekten Vergleich die Studie CHARTED vorgelegt, welche das IQWiG nicht in der Dossierbewertung herangezogen hat, da aufgrund der fehlenden begleitenden Gabe von Prednison oder Prednisolon die Behandlung nicht der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Vor dem Hintergrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das IQWiG beauftragt, den Einfluss der Studie CHARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten. Aus dem Addendum des IQWiG geht hervor, dass eine Einbeziehung der Studie CHARTED keinen Einfluss auf die Dossierbewertung hat.
Seite 32, Zeile 20–25	<p><u>Unterschied zwischen der mHSPC Zulassung von Docetaxel und der ZVT Definition des G-BA bezüglich der Vorgabe eines guten Allgemeinzustands</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Eine in der ZVT des G-BA aufgeführte Voraussetzung zur Verabreichung von Docetaxel ist der gute Allgemeinzustand (nach ECOG-PS/WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq 70\%$) der mHSPC-Patienten. Das IQWiG führt diesen Punkt als Argument zur Überprüfung der Eignung der vom pU vorgelegten klinischen Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG für den Einbezug in den indirekten Vergleich auf. Das IQWiG schreibt hierzu:</p> <p><i>„Kleinere Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich beim ECOG-PS bzw. WHO-PS. Hier liegt der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 in der Studie TITAN mit etwa 2 Drittel etwas niedriger als in der Studie STAMPEDE, in der ca. 3 Viertel der Patienten einen WHO-PS 0 aufwiesen. Da aber insgesamt jeweils der Großteil der Patienten in beiden Studien in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS/WHO-PS 0 der 1) ist wird bezüglich dieser Aspekte von einer ausreichenden Ähnlichkeit der</i></p>	<p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Studienpopulationen ausgegangen.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Relevanz eines guten Allgemeinzustands von mHSPC Patienten für die Behandlung mit Docetaxel ist nicht ausreichend begründet. Es werden insbesondere zwei wesentliche Argumente nicht berücksichtigt:</p> <ol style="list-style-type: none"><i>1. Inkorrekte Berücksichtigung der mHSPC Zulassung von Docetaxel bei der Definition der ZVT:</i> die vom G-BA getroffene Definition der ZVT berücksichtigt nicht, dass die Zulassung von Docetaxel im mHSPC nicht auf Patienten mit gutem Allgemeinzustand beschränkt ist. Es finden sich keine entsprechenden Hinweise in den Abschnitten 4.1 „Anwendungsgebiete“, 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.3 „Gegenanzeigen“. Dies kann den zugänglichen Fachinformationen zu Docetaxel (hier beispielsweise für Docetaxel Zentiva, TAXOTERE, Docetaxel Accord, Docetaxel KABI, Docetaxel AqVida, zum Stand 15.06.2020) entnommen werden. (1-5)<i>2. Medizinische Rationale für den Ausschluss von Patienten mit ECOG-PS/WHO-PS ≥ 2:</i> Grundsätzlich können Patienten aus unterschiedlichen Gründen in einen ECOG Status 2 klassifiziert werden. Diese Gründe können jedoch eine hohe Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und die Nutzenbewertung eines Arzneimittels haben. Beispielsweise wurden Patienten mit einem ECOG Status 2 in die Studie CHARTED eingeschlossen, sofern diese Klassifikation auf die zugrundeliegende Prostataerkrankung zurückgeführt werden konnte. Dies kann eindeutig in den Einschlusskriterien der Studie CHARTED nachgelesen werden: „PS 2 eligible only if decline in PS is due to metastatic prostate cancer“. (7, 8) Patienten, die einen ECOG 2 Status aufgrund ihrer Prostatakarzinom-Erkrankung aufweisen, sollten die Möglichkeit einer wirksamen und sicheren Behandlung im Studienkontext erhalten. Aufgrund dieser medizinischen und ethischen Rationale, sollten betroffenen Teilpopulation auch als relevanter Teil der Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Relevanz eines guten Allgemeinzustands von mHSPC-Patienten für die Behandlung mit Docetaxel ist nicht hinreichend begründet. Der theoretische Ausschluss von Patienten mit ECOG 2 Status als Teil der für die Nutzenbewertung heranzuziehenden Evidenzgrundlage ist folglich unbegründet.</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeile 33–38	<p><u>Unterschiedliche Behandlung der Ergebnisse für die Ableitung eines Zusatznutzens (Endpunkte SUE und UE CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung aus, dass das Ergebnis für den Endpunkt SUE trotz eines hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotentials aufgrund der Effektgröße für die Nutzenbewertung von Relevanz ist:</p> <p><i>„Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUE zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednison + ADT. Aufgrund der Datenlage in der Studie STAMPEDE, bezieht sich diese Aussage auf den Zeitraum von 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ATD. Die Größe des Effekts lässt sich aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation allerdings nicht quantifizieren.“</i></p> <p>[...]</p> <p>Weiterhin negiert das IQWiG jedoch die Relevanz des Ergebnisses für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne dies näher auszuführen:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 45, Zeile 36–38	<p>„Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in der Studie TITAN ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.4.2). Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich auf Basis der Studien TITAN und STAMPEDE zeigt für den Endpunkt SUE ein HR von 0,10 ([95 %-KI: 0,06; 0,17]; $p < 0,001$) und für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ein HR von 0,41 ([95 %-KI: 0,30; 0,57]; $p < 0,0001$). Das IQWiG zieht unter Verweis auf das hohe endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in der TITAN-Studie lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt SUE für die Nutzenbewertung heran und begründet dies mit der Größe des festgestellten Effekts. Dadurch ergebe sich eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, um den Effekt interpretieren zu können. In der Folge leitet das IQWiG für diesen Endpunkt einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ab.</p> <p>In Anbetracht ansonsten gleicher Voraussetzungen liegt jedoch auch für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) durch den ebenfalls großen Effekt eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit vor. Gemäß IQWiG-Methodenpapier ist das Ausmaß des Effekts bei einer oberen Grenze des 95 %-</p>	<p><u>Zur Beobachtung und Verzerrung der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <p>In der Studie TITAN wurden SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet. Im Verlauf der Studie brachen im Interventionsarm 34 % der Patienten und im Vergleichsarm 54 % der Patienten die Therapie ab. Hieraus ergibt sich für die Ergebnisse zu beiden Endpunkten in der Studie TITAN aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>In der Studie STAMPEDE liegen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen vor. Patienten im Interventionsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Therapieende mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen) nachbeobachtet, ungeachtet der weiter fortlaufenden ADT. Die Patienten im Vergleichsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konfidenzintervalls von 0,57 für schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen als „erheblich“ einzustufen. (Methodenpapier 5.0). (9) Entsprechend ist es nicht nachvollziehbar weshalb ein „erheblicher“ Effekt auch unter Berücksichtigung eines hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.</p> <p>Dies ist insbesondere fragwürdig, da der Effekt des Endpunkts SUE derselben Ausmaßkategorie gemäß IQWiG-Methodenpapier zuzuordnen ist. Eine Differenzierung innerhalb der Kategorie „erheblich“ wird vom IQWiG weder im Methodenpapier noch in der Nutzenbewertung vorgenommen oder begründet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Ergebnis für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sollte aufgrund gleicher Bedingungen analog zum Ergebnis für den Endpunkt SUE behandelt werden. Eine Differenzierung der Effekte ist aufgrund fehlender klinischer sowie statistischer Kriterien unbegründet.</p>	<p>30 Tage nach Abschluss der ADT, mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Die Beobachtungsdauer für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist im Interventionsarm der Studie STAMPEDE mit maximal 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung somit wesentlich kürzer als im Vergleichsarm. Weiterhin ist hinsichtlich potentieller Verzerrungen dieser Endpunkte zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie STAMPEDE im Gegensatz zur Studie TITAN um eine unverblindete Studie handelt. Für die beiden Endpunkte wird in der Studie STAMPEDE zwar von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, jedoch nur von einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung für den Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon mit einer Effektschätzung von HR: 0,10; 95 %-KI: 0,06; 0,17. Angesichts der Größe dieses Effekts wird nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Im Gegensatz dazu wird die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Berücksichtigung der zuvor genannten Unsicherheiten als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Ergebnisse vor. Diese zeigen zwar einen für Apalutamid in Kombination mit ADT vorteilhaften Effekt, dieser lässt sich aufgrund der Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich nicht vor. Unter Berücksichtigung aller genannten Unsicherheiten kann somit insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT abgeleitet werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Docetaxel Zentiva (previously Docetaxel Winthrop): EPAR - Product information [online]. Stand: 20.12.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-zentiva-previously-docetaxel-winthrop-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 22.06.2020]. 2019.
2. European Medicines Agency (EMA). Docetaxel Kabi: EPAR - Product Information [online]. Stand: 19.05.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-kabi-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 22.06.2020]. 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Docetaxel Accord: EPAR - Product information [online]. Stand: 08.04.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/docetaxel-accord-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 22.06.2020]. 2020.
4. European Medicines Agency (EMA). Taxotere: EPAR - Product information [online]. Stand: 11.06.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taxotere-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 22.06.2020]. 2020.
5. AqVida GmbH. Docetaxel AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: 12.2019. 2019.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/WS1550. Medicinal products authorised through the centralised procedure - Taxotere, Docetaxel Zentiva [online]. Stand: 19.09.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/taxotere-h-c-ws1550-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 27.03.2020]. 2019.
7. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ClinicalTrials.gov: NCT00309985. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer (CHAARTED) [online]. Stand: 24.09.2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00309985> [Zugriff: 22.06.2020]. 2019.
8. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Protocol. CHAARTED: ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2015; 373(8): 737-746.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 23.03.2018]. 2017.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23. Juni 2020
Stellungnahme zu	Apalutamid / Erleada®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 65, Zeile 2ff	<p>Anmerkung: Aus Sicht vom MSD erscheint die vom pU angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation bei aller Unsicherheit nicht unterschätzt.</p> <p>Hintergrund: Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation durch den pU erfolgt in zwei Schritten: Zum einen werden neu diagnostizierte Patienten berücksichtigt, deren Primär-Diagnose bereits als mHSPC eingestuft wird (Schritt 1). Zusätzlich werden Patienten erfasst, deren Erkrankung bereits in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde, jedoch erst im Erfassungsjahr zu einer mHSPC fortgeschritten ist (Schritt 2).</p> <p>Beurteilung des IQWiG: In beiden Schritten werden Daten des UroCloud-Registers verwendet, dessen Repräsentativität lt. IQWiG nicht abschließend sichergestellt werden kann. Zudem werden lediglich Patienten mit einer ADT betrachtet, die Ergebnisse jedoch auf sämtliche Patienten mit Prostatakarzinom übertragen, was weitere Unsicherheit mit sich bringe.</p>	

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Darüber hinaus werden in Schritt 1 Daten der Deutsche Krebsgesellschaft herangezogen, welche das IQWiG als unsicher einstuft, da nicht abschließend geklärt werden könne, „ob die Primärfälle im Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft dieselben Eigenschaften zur Metastasierung aufweisen wie zum Zeitpunkt der Diagnose“.</p> <p>Ergänzende Daten im Schritt 2 werden aus der TITAN-Studie herangezogen. Ergebnisse aus klinischen Studien stellen lt. IQWiG wegen der spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien keine zu präferierende Quelle für die Herleitung von Patientenzahlen dar.</p> <p>Ferner müssten weitere Patienten in die Berechnungen einbezogen werden, welche bereits eine Behandlung des mHSPC erhalten haben, da im vorliegenden Anwendungsgebiet auch vortherapierte Patienten für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen.</p> <p>In der Gesamtschau stuft das IQWiG die Angabe der Patientenzahlen als Unterschätzung der wahren Zielpopulation ein.</p> <p>Einschätzung MSD: Die in Schritt 1 des pUs ermittelten Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC entsprechen dem Anwendungsgebiet</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um eine Unterschätzung</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Abirateronacetat. Im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses aus dem Jahr 2018 zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Abirateronacetat nach §35a SGB V wird eine GKV-Zielpopulation von 1.550 – 2.200 Patienten angegeben [1].</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung gibt der pU in Schritt 1 eine Zielpopulation mit 2.525 - 3.430 Patienten an, welcher deutlich über den Angaben des G-BA aus dem Jahr 2018 liegt.</p> <p>Die in Schritt 1 ermittelten Patienten stellen den mehrheitlichen Anteil an der gesamten Zielpopulation dar. Selbst bei einer Unterschätzung der Zielpopulation in Schritt 2 (lt. pU 427 bis 721 Patienten) erscheint aus Sicht von MSD die vom pU angegebene Gesamtzahl für die GKV-Zielpopulation i. H. v. 2586 bis 3637 Patienten nicht unterschätzt.</p>	<p>handelt. Der pharmazeutische Unternehmer summiert in seiner Herleitung den Anteilswert von neu diagnostizierten Patienten mit Fernmetastasen mit dem Anteilswert von Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden sowie Fernmetastasen im Betrachtungsjahr neu entwickeln und gleichzeitig nicht kastrationsresistent sind. Hierdurch bleiben Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen eine ADT entwickelt haben und für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen, unberücksichtigt. Weiterhin stützen sich die Angaben zur Ermittlung des letztgenannten Anteilswertes auf Daten, bei denen die Beurteilung der Metastasierung nur 6 Wochen nach Beginn der ADT erfolgte. Dadurch werden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickelten.</p> <p>Diese Angaben beinhalten keine Einschränkungen hinsichtlich des Allgemeinzustandes (nach ECOG / WHO bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) und umfassen auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand.</p>

Literaturverzeichnis

1. Bundesausschuss, G. *Beschluss zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat vom 07.06.2018*, Zugriff am 22.06.2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.06.2020
Stellungnahme zu	Apalutamid (Erleada®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Apalutamid (Erleada®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Apalutamid im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendepriuationstherapie (ADT).</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA die konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand) oder die konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) fest. Der Hersteller hat im Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Docetaxel + ADT vorgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus dem berücksichtigten indirekten Vergleich und dem gezeigten sehr deutlichen Vorteil bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, den er</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Verlängerung des Gesamtüberlebens aufgrund des Vorteils beim progressionsfreien Überleben begründet.	
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, • zu Fragestellungen und Einschlusskriterien, • zur Informationsbeschaffung, • zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, • zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, ➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie ➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere 	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effektmodifikatoren,</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht begründet, wobei insb. die große Anzahl von</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeit bis zur radiographischen Progression,• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmals (Alter) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	
<p>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</p> <p>Für das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) als co-primären Endpunkt der bewerteten Zulassungsstudie (TITAN) liegen nach Angaben des Herstellers in indirekten Vergleich relevante statistisch signifikante Vorteile vor.</p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt rPFS aus seiner Bewertung</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Hinsichtlich der konkreten Anmerkung bezüglich der Angaben im Dossier des Herstellers, die für den Endpunkt PFS einen statistisch signifikanten Vorteil im indirekten Vergleich ausweisen, ergeben sich im vorliegenden Fall auch unbenommen der unterschiedlichen Auffassungen im G-BA zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist beschrieben, dass die Definition</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestehen jedoch unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht zugleich im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>des Endpunktes PFS in der STAMPEDE Studie im Hinblick auf einen adjustierten indirekten Vergleich nicht vergleichbar ist mit den restlichen Studien (TITAN, CHAARTED und GETUG). Die Ergebnisse der Studie GETUG werden nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, da die im Interventionsarm der Studie eingesetzte Therapie nicht hinreichend die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abbildet. Ein adjustierter indirekter Vergleich zum Endpunkt PFS zwischen den Studien TITAN und CHAARTED liegt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	23. Juni 2020
Stellungnahme zu	Apalutamid (Prostatakarzinom), Nr. 919, A20-20, Version 1.0, Stand: 28.05.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<i>Allgemeine Anmerkung</i>	<i>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</i>
<p><u>Indikation</u></p> <p>Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die vierthäufigste Krebsodesursache bei Männern (1). Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt 59.620 Fälle pro Jahr (Stand 2013) (2). Im Jahr 2016 verstarben in Deutschland 14.417 Männer an einer bösartigen Neubildung der Prostata (1).</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit Prostatakrebs ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Prostatakarzinome zeichnen sich durch eine breite Variabilität bezüglich des interindividuellen Erkrankungsverlaufs aus. Die meisten Prostatakarzinome sind klinisch hormonabhängig, da ihr Wachstum durch Androgene stimuliert wird. Daher ist die medikamentöse Androgendepressionstherapie (ADT) meist die erste systemische Therapie. Sie erfolgt operativ (bilaterale Orchiectomie) oder medikamentös durch die Gabe von z. B. Gonadotropin(GnRH)-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) sowie steroidal bzw. nicht steroidal Antandrogenen (Cyproteron, Bicalutamid, Flutamid). Generell muss dabei zwischen Patienten mit einem asymptomatischen PSA-Progress und solchen mit nicht symptomatischer oder mit symptomatischer Metastasierung unterschieden werden. Als Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung Antihormon-, Chemo-, Immun- und Radionuklidtherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie (3).</p> <p><u>Arzneimittel</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<i>Allgemeine Anmerkung</i>	<i>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</i>
<p>Apalutamid (Erleada®) ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (Hochrisiko-nmCRPC). Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll dabei die medizinische Kastration mit einem GnRH-Analogon fortgeführt werden.</p> <p>Die aktuelle Indikationserweiterung „metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit ADT“ ist Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.</p> <p>Apalutamid (APA) wirkt als Antihormontherapie und ist ein oraler, selektiver Androgenrezeptor(AR)-Inhibitor, der direkt an die den Ligand bindende Domäne des AR bindet. Dadurch wird das Andocken von Testosteron und die dadurch vermittelte Transkription verhindert. Die antitumorale Aktivität von APA besteht daher aus einer Verminderung der Proliferation von Tumorzellen und Steigerung der Apoptose. APA zeigt keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor (4).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertun g S. 11, Tab. 4	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von APA</p> <table border="1" data-bbox="315 711 1189 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 711 719 799">Indikation</th> <th data-bbox="719 711 1189 799">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 799 719 1386">zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)</td> <td data-bbox="719 799 1189 1386"> <ul style="list-style-type: none"> - nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS/WHO-PS 0–1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c und Prednison oder Prednisolon <p>oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> - nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS/WHO-PS 0–1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c und Prednison oder Prednisolon <p>oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem 	
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> - nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS/WHO-PS 0–1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c und Prednison oder Prednisolon <p>oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> - nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prostatakarzinom: konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</p> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation ZVTs dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative ZVTs dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cooperative Oncology Group-Performance Status; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status</p> <p>Bewertung des IQWiG: ZVT</p> <p>Die auf Basis der ZVT definierten Patientenpopulationen in Tabelle 1 unterscheiden sich nicht vollständig, überlappen sich aber auch nicht vollständig. Die Schnittmenge dieser sich überlappenden Patientenpopulationen umfasst Patienten mit Hochrisiko-mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"> • guter Allgemeinzustand (nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)/World Health Organization-Performance Status (WHO-PS) 0–1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) • Hochrisiko-Prostatakarzinom • neu diagnostiziertes Prostatakarzinom. <p>1. Nur für die Patienten dieser Schnittmenge gelten beide aufgeführten Optionen der ZVT.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel (DOC) als ZVT für die gesamte Population der Patienten mit mHSPC. Dabei lässt er Prednison bzw. Prednisolon unerwähnt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: ZVT</p> <p>3. Die vom G-BA festgelegte ZVT (Tabelle 1) entspricht der Zulassung von APA: „...Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendepressionstherapie (ADT)“ (4) und den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (3): „Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) mit metastasiertem, (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendepression (ADT) eine Chemotherapie mit DOC oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (ABI) (plus Prednison oder Prednisolon) empfohlen werden“.</p> <p>4. Der pU wählt DOC + Prednisolon oder Prednison + ADT als ZVT. DOC ist allerdings in Kombination mit Prednison oder Prednisolon nur bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zugelassen. DOC hat keine Zulassung für Patienten mit mHSPC und ist auch nicht in der Anlage VI zum Abschnitt der Arzneimittel-Richtlinie</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:</p> <p>Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Abirateronacetat, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Docetaxel.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(akzeptierter Off-Label-Use) aufgeführt (5). ABI dagegen hat eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC in Kombination mit ADT.</p> <p>5. Die AkdÄ kann grundsätzlich die vom G-BA festgelegte und vom pU gewählte ZVT trotz der fehlenden Zulassung von DOC nachvollziehen.</p> <p>6. Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass Studien zur antihormonellen Therapie in ähnlichem Design wie die TITAN-Studie durchgeführt worden sind: LATITUDE (ABI) und ENZAMET und ARCHES (Enzalutamid) (6-9). Aber der Vergleich mit ABI, der von größerer Relevanz gewesen wäre, wurde vom pU nicht gewählt.</p>	
	<p><u>Vorgelegte Evidenz des pU: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>Einen direkten Vergleich von APA mit der ZVT legt der pU nicht vor.</p> <p>Er zieht für die Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich für APA + ADT gegenüber DOC + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT bzw. ADT heran:</p> <p>APA + ADT vs. Placebo + ADT in der Studie TITAN und DOC (+ Prednisolon) + ADT vs. ADT in den Studien STAMPEDE, GETUG, und CHAARTED.</p> <p>Aus der Studie STAMPEDE (mehrarmige Plattformstudie) sind für die Bewertung nur der Arm A (ADT) und der Arm C (DOC + Prednisolon + ADT) relevant, davon aber nur Teilpopulationen (s. u.).</p> <p>Die Studien GETUG und CHAARTED sind laut IQWiG für die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>IQWiG Dossier- bewertun g S. 13–14</i></p>	<p>Nutzenbewertung nicht geeignet, da:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in der Studie GETUG im Mittel achtmal bis maximal neunmal DOC mit Dexamethason statt Prednison oder Prednisolon eingesetzt wurde. Dies entspricht nicht der Zulassung von DOC. Zudem erhielten die Studienpatienten insgesamt im Median acht Zyklen DOC. Diese Anzahl der Therapiezyklen mit DOC entspricht nicht der Zulassung. Gemäß der Fachinformation soll DOC bei Patienten mit mHSPC für maximal sechs Zyklen verabreicht werden (10). • in der Studie CHARTED DOC ebenfalls nicht zulassungskonform mit Dexamethason statt mit Prednison bzw. Prednisolon verabreicht wurde (10). Zulassungskonform war allerdings die Anzahl der verabreichten Zyklen (insgesamt sechs). <p>Studie TITAN</p> <p>Die Studie TITAN ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in der APA in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC, wobei Metastasen in Form von ≥ 1 nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder ≥ 14 Tage und ≤ 3 Monate vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit ≤ 6 Zyklen DOC war ebenfalls erlaubt. Patienten mit einer DOC-Vorbehandlung war es erlaubt, ihre ADT \leq</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6 Monate vor dem Studieneinschluss zu beginnen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit ausschließlich viszeralen oder Lymphknoten-Metastasen, Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen sowie eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion. Insgesamt wurden 1052 Patienten nach Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1 auf beide Studienarme (APA + ADT n = 525, Placebo + ADT n = 527) eingeschlossen. Die Stratifizierung erfolgte nach dem Gleason-Score (< 7 vs. ≥ 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und nach Vorbehandlung mit DOC (ja vs. nein).</p> <p>Die Behandlung mit APA erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patienten wurden mit APA bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt; danach konnten sie auf eine Folgetherapie wechseln. Nicht erlaubt war eine Behandlung mit Enzalutamid, ABI oder Sipuleucel-T.</p> <p>Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch nicht abgeschlossen. Der Datenschnitt erfolgte am 23.11.2018. Danach wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel erlaubt für Patienten im Placebo + ADT-Arm auf APA + ADT (11).</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Als koprimäre Endpunkte wurden radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) und Gesamtüberleben (OS) definiert. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren symptomatische lokale Progression (Harnröhren- oder Blasenaustrittsobstruktion), Schmerz, Fatigue, skelettbezogene</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Studie STAMPEDE</p> <p><u>Design</u></p> <p>Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemisch wirkender Arzneimittel (insgesamt zwölf Arme) beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom.</p> <p>In die Studie STAMPEDE wurden erwachsene Männer mit HSPC eingeschlossen, für die eine langfristige Behandlung mit ADT geplant war, und deren Krankheitsbild einer der drei folgenden Kriterien entsprach:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten, WHO-PS 0–2 2) neu diagnostiziert mit lokal-fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten 3) rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und/oder Operation vorbehandelt ist. <p>Ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, oder einem WHO-PS > 2.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier-	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Parallelgruppenvergleich zwischen dem DOC + Prednisolon + ADT-Arm (Studienarm C) und dem ADT-Arm (Studienarm A) relevant. Allerdings ist aus der Gesamtpopulation dieser beiden Studienarme jeweils nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.</p> <p>Die Behandlung mit DOC im Interventionsarm der Studie STAMPEDE entspricht den Vorgaben der Fachinformation für DOC in der vorliegenden Indikation (10). Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen.</p> <p>Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das OS. Sekundäre Endpunkte sind symptomatische skelettbezogene Ereignisse, weitere Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.</p> <p>Begonnen wurde die Studie STAMPEDE im Jahr 2005 und ist noch nicht abgeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Studie STAMPEDE für die einzelnen Studienarme unterschiedlich lang. Für den DOC + Prednisolon + ADT-Arm wurden die Patienten zwischen Oktober 2005 und März 2013 rekrutiert. Für den vorliegenden Datenschnitt (13.07.2018) wurden auch in dem ADT-Arm ausschließlich Patienten ausgewertet, die in diesem Zeitraum rekrutiert wurden (12).</p> <p><u>Relevante Patientenpopulation der Studie STAMPEDE</u></p> <p>In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>bewertung S. 24–25</i></p>	<p>Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein HSPC auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von APA nur die Teilpopulation der Patienten mit HSPC mit Fernmetastasen relevant.</p> <p>Der pU legt eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE vor, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt. Diese umfasst insgesamt 1086 Patienten, 362 Patienten im DOC + Prednisolon + ADT-Arm und 724 Patienten im ADT-Arm. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 61 % der in den relevanten Studienarmen der Studie STAMPEDE eingeschlossenen Gesamtpopulation.</p> <p>Der überwiegende Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (74,6 % bzw. 72 %). Für die restlichen Patienten ist ein WHO-PS von 1–2 angegeben.</p> <p>Insgesamt bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie STAMPEDE die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (in der vorliegenden Bewertung als relevante Teilpopulation).</p> <p><u>Indirekter Vergleich Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE</u></p> <p>Zur Frage der Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich sind folgende Punkte anzumerken:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studie STAMPEDE begann zehn Jahre früher als die Studie Titan. 	<p>Zwischen den für den vorliegenden indirekten Vergleich herangezogenen Studien ergeben sich Unterschiede in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien. So begann die Rekrutierung der Studienteilnehmer der Studie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>IQWiG Dossier- bewertun g S. 91–92, Tab. 29, Tab. 30</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • In die Studie STAMPEDE sind nur Patienten aus Europa eingeschlossen. • Die Dauer der Studie STAMPEDE ist deutlich länger im Vergleich zur Studie TITAN. • Für die Studie STAMPEDE fehlen Angaben zur Begleittherapie (Bisphosphonate; Denosumab, erst ab 2010 verfügbar). • In der Studie TITAN wurde vorher eine Hormontherapie durchgeführt und 11 % der Patienten erhielten DOC, d. h. die geprüfte Therapie erfolgte in der Zweitlinie. • Die Studie TITAN ist verblindet, die Studie STAMPEDE nicht. • Die Zahl der Patienten mit spezifischen Folgetherapien und die Art der Folgetherapien unterschieden sich deutlich (u. a. wegen der unterschiedlichen Studiendauer und -zeit), (siehe Tabellen 29 und 30 IQWiG Dossierbewertung, Seite 91–92). • Die Patienten in der Studie TITAN sind durchschnittlich drei bis vier Jahre älter. 	<p>STAMPEDE bereits im Oktober 2005 (Studie TITAN 2015), wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateron als Folgetherapien verfügbar wurden.</p> <p>Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie TITAN gegenüber der Studie STAMPEDE erlaubte Vorbehandlung der Patienten mit Docetaxel, die auf 11 % der Patienten der Studie TITAN zutrifft.</p> <p>Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators liegen insofern Unterschiede vor, als dass in der Studie TITAN die Patienten ihre Behandlung mit ADT bzw. GnRH-Agonisten bereits vor der Randomisierung begonnen haben mussten. In der Studie STAMPEDE wurde die ADT nach der Randomisierung begonnen.</p> <p>Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie TITAN um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist.</p> <p>Trotz der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE wird insgesamt jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss.</p>
<p><i>IQWiG Dossier- bewertun g S. 40– 46</i></p>	<p>Endpunkte Nutzen: Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE</p> <p>Ergebnisse jeweils für den indirekten Vergleich APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT</p> <p><u>Mortalität</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Hazard Ratio (HR) 0,83 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,60–1,14); p = 0,247 <p><u>Morbidität</u></p> <p>Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis: indirekter Vergleich wegen fehlender Ähnlichkeit von den Studien TITAN und STAMPEDE bezüglich skelettbezogener Begleittherapie nicht möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie TITAN: HR 0,80 (0,56–1,15); p = 0,225 • Studie STAMPEDE: HR 0,63 (0,51–0,76); p = keine Angabe <p>Zumindest ist aus diesen Ergebnissen zur HR kein Hinweis für einen Vorteil von APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT erkennbar.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Keine verwertbaren Daten.</p>	
	<p>Endpunkte Schaden: Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE</p> <p>Ergebnisse jeweils für den indirekten Vergleich APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Hinweis für einen Vorteil von APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT. <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>IQWiG Dossier- bewertun g Tab. 23, Tab. 27, Abb. 6, Abb. 7</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • HR 0,10 (0,06–0,17), p < 0,001 <p>Gesamtrate SUE (s. IQWiG Dossierbewertung Tab. 23 und 27 sowie Abb. 6 und 7):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie TITAN: 19,8 % vs. 20,3 % • Studie STAMPEDE: 28,7 % vs. 11,0 % <p>Für DOC + Prednison + ADT war die Beobachtungsdauer (des Endpunkts SUE kürzer, sechs bis sieben Monate).</p> <p><u>Spezifische UE</u> Keine verwertbaren Daten.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen UE</u> Keine verwertbaren Daten.</p> <p><u>Todesfälle</u> In der Dossierbewertung des IQWiG finden sich keine Angaben. In der Originalpublikation zu der Studie TITAN werden 10 Todesfälle (1,9 %) für den APA-Arm und 16 (3,0 %) für den Placebo-Arm angegeben ((13), Table S5).</p>	
<p><i>IQWiG Dossier- bewertun g S. 46– 50</i></p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Beurteilung des IQWiG ist zunächst grundsätzlich zuzustimmen. Bei unsicherer Datenlage aufgrund der indirekten Vergleiche ist die Hormontherapie für die Patienten vorteilhaft, weil Nebenwirkungen vermieden werden. In der Praxis wird man für die Alternative DOC als Chemotherapie vs. Hormontherapie die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>IQWiG Dossier- bewertun g</i></p> <p>S. 74, Abb. 6</p> <p>S. 75, Abb. 7</p> <p>S. 82, Tab. 23</p> <p>S. 89,</p>	<p>Krankheitssituation und den Allgemeinzustand des Patienten mitberücksichtigen. Ein besonders deutlich gezeigter Nutzen für eine „High-volume“-Erkrankung (viszerale Metastasen und/oder ≥ 4 Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens) bei der Chemotherapie mit DOC wurde in der CHARTED-Studie gezeigt (14;15), bei der eine solche Subgruppenanalyse vorliegt.</p> <p>Wenn die Option kombinierte Hormontherapie gewählt wird, hat der pU darauf verzichtet, einen indirekten Vergleich mit der bereits länger etablierten Kombination ADT + ABI vorzulegen, was für die Praxis relevanter wäre.</p> <p>Wegen des nur indirekten Vergleichs könnte als Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von APA maximal ein „Anhaltspunkt“ vergeben werden.</p> <p>Die Bewertung nicht quantifizierbarer Zusatznutzen des IQWiG basiert aber allein auf dem Endpunkt geringerer Schaden bei SUE in dem indirekten Vergleich. Datenbasis dafür bilden Befunde lt. Abb. 6 und 7 (S. 74 und 75) sowie Tab. 23 und 27 (S. 82 und 89) der IQWiG Dossierbewertung.</p> <p>1) Nach Auffassung der AkdÄ ist die Datenlage zu den SUE für einen ausreichend sicheren Vergleich aus den folgenden Gründen aber unzureichend:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Verzerrungspotenzial für SUE ist in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedlich. • In der Studie STAMPEDE sind die UE nur für die ersten sechs bis sieben Monate bewertbar. 	<p><u>Zur Beobachtung und Verzerrung der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p> <p>In der Studie TITAN wurden SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet. Im Verlauf der Studie brachen im Interventionsarm 34 % der Patienten und im Vergleichsarm 54 %</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tab. 27</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 584- 585, 588 Tab. 4- 174</p> <p>Dossier</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wie sich die SUE in beiden Studien unterscheiden, ist aufgrund des indirekten Vergleichs schwer zu beantworten (tatsächlich für die Patienten bedrohliche Ereignisse oder nur Veränderungen von Laborwerten). Auffällig ist, dass sich die Häufigkeiten in den Vergleichsarmen (Placebo + ADT bzw. ADT) zwischen den beiden Studien sehr unterscheiden (z. B. SOC Herzerkrankungen: TITAN: 7/527 (1,3 %), STAMPEDE: 24/724 (3,3 %); SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: TITAN 24/527 (4,6 %), STAMPEDE: 8/724 (1,1 %); SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: TITAN: 25/527 (4,7 %), STAMPEDE: 4/724 (0,6 %). <p>Laut Modul 4A des Dossiers des pU (S. 515) sind SUE in der Studie STAMPEDE u. a.: „Andere wichtige Erkrankungen: Bei der Entscheidung, ob eine AE / AR in anderen Situationen schwerwiegend ist, sollte ein medizinisches Urteil getroffen werden. Wichtige Nebenwirkungen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, den Teilnehmer jedoch möglicherweise gefährden oder eine Intervention erfordern, um eines der anderen in der obigen Definition [bezieht sich auf übliche SUE-Kriterien] aufgeführten Ergebnisse zu verhindern, sollten ebenfalls als schwerwiegend eingestuft werden“.</p> <p>Da die Studie STAMPEDE eine offene Studie ist, könnten sich unter den SUE Ereignisse befinden, die nicht wirklich schwerwiegend gemäß der üblichen Definition sind.</p> <p>In der Studie STAMPEDE liegen keine Daten zu Studienabbrüchen</p>	<p>der Patienten die Therapie ab. Hieraus ergibt sich für die Ergebnisse zu beiden Endpunkten in der Studie TITAN aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>In der Studie STAMPEDE liegen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen vor. Patienten im Interventionsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Therapieende mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen) nachbeobachtet, ungeachtet der weiter fortlaufenden ADT. Die Patienten im Vergleichsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Abschluss der ADT, mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Die Beobachtungsdauer für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist im Interventionsarm der Studie STAMPEDE mit maximal 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung somit wesentlich kürzer als im Vergleichsarm. Weiterhin ist hinsichtlich potentieller Verzerrungen dieser Endpunkte zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie STAMPEDE im Gegensatz zur Studie TITAN um eine unverblindete Studie handelt. Für die beiden Endpunkte wird in der Studie STAMPEDE zwar von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, jedoch nur von einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung für den Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pU Modul 4A S. 515</p>	<p>wegen UE vor.</p> <p>Es ist unklar, ob die höhere Rate an SUE auch Einfluss auf die Lebensqualität hat. Daten wurden dazu nicht vorgelegt.</p> <p>2) Für alle anderen relevanten Endpunkte, v. a. auch zum Nutzen, müsste mindestens die Nichtunterlegenheit gesichert sein. Ob das mit diesem indirekten Vergleich wirklich belegt ist, wird bezweifelt.</p> <p>Ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ ist nach Auffassung der AkdÄ durch die vorgelegten Daten nicht ausreichend belegt.</p> <p>„Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ würde von „gering“ bis „erheblich“ bedeuten können. Nach Auffassung der AkdÄ wäre allenfalls ein „geringer Zusatznutzen“ gerechtfertigt; aber auch dieser ist aus den vorgelegten Daten nicht ausreichend sicher abzuleiten.</p>	<p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon mit einer Effektschätzung von HR: 0,10; 95 %-KI: 0,06; 0,17. Angesichts der Größe dieses Effekts wird nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Im Gegensatz dazu wird die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Berücksichtigung der zuvor genannten Unsicherheiten als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Ergebnisse vor. Diese zeigen zwar einen für Apalutamid in Kombination mit ADT vorteilhaften Effekt, dieser lässt sich aufgrund der Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich nicht vor. Unter Berücksichtigung aller genannten Unsicherheiten kann somit insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ADT abgeleitet werden.
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Nach Auffassung der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für APA gegenüber DOC + Prednison in der zu beurteilenden Indikation anhand der vorgelegten Daten nicht ausreichend belegt. Das IQWiG stützt seine Bewertung „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ lediglich auf die geringere Rate an SUE in einem indirekten Vergleich. Zwar ist eine bessere Verträglichkeit von APA im Vergleich zu DOC + Prednison plausibel; hierfür ist jedoch eine validere Datenbasis zu fordern (s. o.). Aus praktischen Erfahrungen heraus ist zu erwarten, dass sich der Nutzen bei so unterschiedlichen Therapiestrategien nicht homogen auf die Subgruppen verteilt, sondern von Allgemeinzustand und Tumolvolumen abhängt. Dies lässt sich aber in indirekten Vergleichen nicht ausreichend belegen.</p> <p>DOC + Prednison wird zwar vom G-BA als ZVT genannt. Für die klinische Praxis relevanter wäre aber ein Vergleich mit ABI + Prednison (oder Enzalutamid).</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wird für den Endpunkt Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen, sodass im Ergebnis keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche Instrumente zur Datenerhebung eingesetzt wurden.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht anhand der vorgelegten Daten keinen Zusatznutzen für Apalutamid im Vergleich zu der vom pU gewählten ZVT.</p>	<p>Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Aussagen treffen. Hierbei zeigt sich zwar ein Effekt zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT, dieser lässt sich jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen nicht vor. Ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT kann somit in der Kategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit abgeleitet werden.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)) nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg234240. Letzter Zugriff: 14. Mai 2019.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 9. März 2020). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf (letzter Zugriff: 14. Mai 2019). AWMF-Register-Nummer: 043/022OL. Langversion 5.0, Stand: April 2018.
4. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Erleada[®] 60 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-589/AM-RL-VI-Off-label-2020-04-01.pdf> (letzter Zugriff: 10. Juni 2020). Berlin, 1. April 2020.
6. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2974-2986.
7. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 686-700.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-360.
9. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide with standard first-Line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121-131.
10. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Docetaxel-ratiopharm[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2019.
11. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.
12. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
13. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.
14. Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer (CHAARTED): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309985>. Letzter Zugriff: 12. Juni 2020.
15. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1080-1087.

5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Urologie

Datum	23. Juni 2020
Stellungnahme zu	Apalutamid
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGU</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Apalutamid (Erleada®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom und auch das zweite Verfahren zu Apalutamid. Apalutamid wurde jetzt zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT). Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu etwas unterschiedlichen, in der Gesamtbeurteilung aber ähnlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Androgendeprivation, in Kombination mit Docetaxel (in Kombination mit Prednisolon/Prednison) <u>oder</u> Abirateron (in Kombination mit Prednisolon/Prednison)</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Androgendeprivation, in Kombination mit Docetaxel (in Kombination mit Prednisolon/Prednison) <u>oder</u> Abirateron (in Kombination mit Prednisolon/Prednison)	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																			
-	Androgendeprivation, in Kombination mit Docetaxel (in Kombination mit Prednisolon/Prednison) <u>oder</u> Abirateron (in Kombination mit Prednisolon/Prednison)	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt																			

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Therapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert. Die unterschiedlichen Patientenpopulationen der jeweiligen Zulassungsstudien machen den Vergleich schwierig. Unsere Vorschläge für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind:<ul style="list-style-type: none">- M1, hohe Tumorlast ADT + Docetaxel- Metastasiert, Hoch-Risiko ADT + Abirateron- metastasiert, niedrige Tumorlast ADT oder ADT+Docetaxel oder ADT+Abirateron• Basis der frühen Nutzenbewertung ist TITAN, eine große, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von ADT + Apalutamid gegenüber ADT.• Apalutamid führt zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit. Der Unterschied ist bei Patienten mit hoher und mit niedriger Tumorlast signifikant.• Die Lebensqualität wird durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid nicht beeinträchtigt.• Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch Apalutamid nicht gesteigert. Relevante Nebenwirkungen sind Exanthem, Hypothyreose und ischämische Herzerkrankung. <p>Apalutamid ist eine weitere Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. Unklar ist zurzeit, welche Patienten von welchem Arzneimittel oder von welcher Kombination profitieren.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 61.200 geschätzt. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 72</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant. Die Zahl der Todesfälle nach einer Prostatakrebsdiagnose hingegen steigt – trotz sinkender bzw. seit 2007 konstanter Sterberate – jährlich um durchschnittlich 2,3% an. Dafür ist neben steigenden Überlebensraten (relative 5-Jahres-Überlebensrate 2003: 85,9%, 2012: 93,3%) auch eine Zunahme von Personen im höheren Alter verantwortlich.</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination von LHRH-Analoga/GnRH-Blocker mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) bezeichnet.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Prostatakarzinomzellen exprimieren Androgenrezeptoren und sind regelhaft hormonempfindlich. Standard bei Fernmetastasen ist die hormonablative Therapie [2, 3]. Sie wird bei den meisten Patienten als systemische Therapie durchgeführt. Alternative ist die Orchiektomie. In den letzten Jahren hat sich die Überlebenszeit der Patienten durch die Möglichkeiten der kombinierten, hormonablativen Erstlinientherapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) deutlich verbessert. Die Daten zur hormonablativen Therapie und zur Kombinationstherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Die frühe Einleitung einer hormonablativen Therapie führt gegenüber einer verzögerten Therapie in einer Metaanalyse von 10 randomisierten Studien wahrscheinlich zu einer Verlängerung der krankheitsspezifischen und der Gesamtüberlebenszeit [4]. Sie reduziert das Risiko von ossären Metastasen.- Medikamente der ersten Wahl sind GnRH Agonisten oder GnRH-Antagonisten. Die Kombination mit oralen, nicht-steroidalen Antiandrogenen als maximale Androgenblockade führt gegenüber der hormonablativen Therapie zu einer statistisch nicht signifikanten Erhöhung der 5-Jahres-	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Überlebensrate um 2% [5].</p> <ul style="list-style-type: none">- Bei Patienten in gutem Allgemeinzustand führt die Kombination der hormonablativen Therapie mit Docetaxel gegenüber hormonablativer Therapie in der Metaanalyse der randomisierten Studien zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,64; Reduktion der Versagensrate nach 4 Jahre um 16%) und zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,77; Überlebensrate nach 4 Jahren + 9%) [6 - 9]. Die Therapie soll innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen. Dosierung sind 75 mg/m² über 6 Zyklen. <p>Von der Therapie mit Docetaxel profitierten in den ersten Studienauswertungen vor allem Patienten mit hoher Tumorlast. Diese war in den prospektiven Studien und den Post-Hoc-Analysen definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none">o viszerale Metastasen <u>oder</u>o ≥ 4 Knochenmetastasen mit ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule. <p>Die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast sind uneinheitlich. Während diese Gruppe in der CHARTED- und GETUG-AFU15-Studie keinen signifikanten Lebensvorteil erfährt, besteht in der schweizerisch-britischen STAMPEDE-Studie keine Heterogenität zwischen den Behandlungsgruppen mit unterschiedlichem Tumolvolumen (Interaktions-p-Wert: 0,827), d.h. die Chemotherapie ist unabhängig von der Tumorlast von Vorteil [10].</p> <p>Die vorliegenden Daten haben zur Aufnahme von Docetaxel beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA geführt [11].</p> <ul style="list-style-type: none">- Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,62) und des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43 – 0,47) konnte auch für die Kombination der hormonablativen Therapie mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon gegenüber einer alleinigen hormonablativen Therapie gezeigt werden [12, 13]. Während in der LATITUDE-Studie nur Patienten mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und einem Hochrisiko-Profil (s.u.) eingeschlossen werden	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konnten, war in der STAMPEDE-Studie eine Behandlung unabhängig von einer lokalen Vortherapie und der Ausdehnung der Metastasierung möglich. Exploratorische Datenanalysen der STAMPEDE-Daten zeigten einen Vorteil für Abirateron / Prednison bzw. Prednisolon unabhängig von der Risikokonstellation und dem Tumolvolumen [14]. Die Zulassung von Abirateron/ Prednison bzw. Prednisolon erfolgte allerdings nur für die Patienten mit einer Hochrisikokonstellation. Die Therapie soll innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der hormonablativen Therapie beginnen und bis zum Progress fortgeführt werden. Hochrisiko ist in definiert als Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none">○ Gleason-Score von ≥ 8;○ ossäre Metastasen○ Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall) <p>- Die Wirksamkeit des Androgenrezeptor-Antagonisten Enzalutamid wurde in zwei Studien (ARCHES und ENZAMET) überprüft. Enzalutamid führt zu einer Verlängerung des radiologischen, progressionsfreien Überlebens (HR 0,39), unabhängig von der Tumorlast und unabhängig von einer vorherigen bzw. parallelen Therapie mit Docetaxel [15, 16].</p> <p>In der ENZAMET-Studie führt Enzalutamid zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, in dieser Studie vor allem bei Patienten mit niedriger Tumorlast [15]. In der ARCHES-Studie ist der Unterschied nicht signifikant, allerdings war die Zahl der Ereignisse zum Zeitpunkt der Auswertung niedrig [16]. Die finale Auswertung steht aus.</p> <p>Die Ergebnisse der randomisierten Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Kombination von Androgendeprivation mit anderen Arzneimitteln bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom						
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLR ⁴ (HR ⁴)
Metaanalyse Vale, 2016 [5]	hormonsensitiv, M1	ADT	Docetaxel	2992	0,64 ⁷ p < 0,0001	0,77 p < 0,0001
STAMPEDE James, 2017 [12]	hormonsensitiv, M1	ADT ⁵	Abirateron	1002	0,43 ⁷ p < 0,001	n.v. ⁸ vs n.e. ⁹ 0,61 p < 0,0001
LATITUDE Fizazi, 2017 [13]	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Abirateron	1199	14,8 vs 33 ¹⁰ 0,47 p < 0,001	34,7 vs n.e. ⁸ 0,62 p < 0,0001
ENZAMET Davis, 2019 [15]	hormonsensitiv, M1 ± Docetaxel	ADT	Enzalutamid	1125	41 vs 68 ^{10, 11} 0,40 p < 0,001	72 vs 80 ¹¹ 0,67 p = 0,002

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
ARCHES Armstrong, 2019 [16]	hormonsensitiv, M1 ± Docetaxel	ADT + Placebo	Enzalutamid	1150	19 vs n.e. ⁸ 0,39 p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,81 n. s.	
TITAN Chi, 2019 [17]	hormonsensitiv, M1 ± Docetaxel	ADT + Placebo	Apalutamid	1052	22,1 vs n.e. ¹⁰ 0,48 p < 0,0001	73,5 vs 82,4 ¹¹ 0,67 p = 0,005	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ – Überleben ohne Therapieversagen; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.v. – nicht verfügbar, ⁹ n.e. nicht erreicht; ¹⁰ radiologisches progressionsfreies Überleben; ¹¹ nach 3 Jahren, Rate in %;</p> <p>Diese Daten haben zur Zulassung von Apalutamid in dieser Indikation durch die FDA im September 2019 und durch die EMA im Januar 2020 geführt.</p>							

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>operativ mittels Orchiektomie oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erfolgen kann, empfohlen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit mHSPC analog den Leitlinienempfehlungen davon aus, dass für diese, hinsichtlich etwaiger Ko-Morbiditäten und dem Allgemeinzustand, eine Kombinationstherapie zusätzlich zur konventionellen ADT regelhaft infrage kommt und die Patienten Fernmetastasen (M1) aufweisen.</p> <p>In der Gesamtschau wird daher die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) oder die konventionelle Androgendeprivation</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
		in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.				
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung ist TITAN, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Koprimary Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das bildgebende progressionsfreie Überleben (rPFS). Die Aufteilung der Patienten nach der Tumorlast ist:</p> <table data-bbox="369 989 739 1077"> <tr> <td>Hohe Tumorlast</td> <td>62,7%</td> </tr> <tr> <td>Niedrige Tumorlast</td> <td>37,3%</td> </tr> </table> <p>11% der Patienten hatten eine Therapie mit Docetaxel erhalten. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [17, 18].</p>	Hohe Tumorlast	62,7%	Niedrige Tumorlast	37,3%	
Hohe Tumorlast	62,7%					
Niedrige Tumorlast	37,3%					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Apalutamid führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,671 und einem p-Wert von 0,0053. Die Kurven der Kaplan-Meier-Analyse trennen sich nach etwa 8 Monaten. Die absoluten Unterschiede sind noch nicht berechenbar, der Median war in beiden Studienarm zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Anzahl der Ereignisse lag zum Datenschnitt vom November 2018 bei 19%.</p> <p>In der Subgruppenanalyse war der Unterschied sowohl bei Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast signifikant.</p> <p>Eine detaillierte Darstellung zur Postprogressionstherapie und den möglichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit fehlt im Dossier.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>In TITAN war das bildgebende, progressionsfreie Überleben ein koprimary Endpunkt. Das bildgebende progressionsfreie Überleben ist unter Apalutamid signifikant gegenüber Placebo verlängert, HR 0,48, p<0,0001. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war im Verum-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht.</p> <p>Auch die Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Apalutamid signifikant verlängert, HR 0,26, p<0,0001. Ein weiterer signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Therapie</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(HR 0,391). Aufgrund einer präspezifizierten, hierarchischen Analyse wurde als nächster sekundärer Endpunkt der Unterschied der Zeit bis zum Schmerzprogress bestimmt, der jedoch nicht signifikant war. Eine formelle Testung der weiteren sekundären Endpunkte wurde daher nicht durchgeführt.	
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen EQ-5D VAS, BPI-SF (Schmerz) und FACT-P erhoben. Im BPI-SF zeigt sich ein leichter Unterschied zugunsten von Apalutamid, bei den übrigen Erhebungen sind die Unterschiede nicht signifikant.</p> <p>Die ausführlichen Daten zum Erhalt der Lebensqualität unter der zusätzlichen Therapie mit Apalutamid wurden separat publiziert [18].</p>	
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>In TITAN lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 42,2% im Apalutamid-Arm versus 40,8% im Kontroll-Arm. Bei Auswertung aller Schweregrade fanden sich signifikante Unterschiede vor allem beim Exanthem (rash) mit 27,1% vs 8,5%, bei der Hypothyreose mit 6,5% vs 1,1% und bei ischämischer Herzerkrankung mit 4,4% vs 1,5%. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen lag bei 8,0% vs 5,3%.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und dennoch aus ärztlicher Sicht unvollständig. Der Bericht übernimmt den vom pU vorgenommenen, indirekten Vergleich über ADT als Brückenkomparator gegenüber Docetaxel mit Daten von STAMPEDE. Mit der Methodik des IQWiG zeigt sich ausschließlich in der Kategorie Nebenwirkungen ein positiver Effekt für Apalutamid.</p> <p>Eine aus Sicht der Fachgesellschaften relevante Auseinandersetzung mit Abirateron/Prednison bzw. Prednisolon als Vergleichstherapie mit dem unterschiedlichen, weniger belastenden Nebenwirkungsspektrum wurde nicht vorgenommen. Ursächlich hierfür ist, dass in den Zulassungsstudien nur eine Schnittmenge für eine Teilpopulation der Patienten bestand – die Gruppe der primär metastasierten Patienten mit hohem Risikoprofil. Zudem fehlt ein Hinweis, dass ADT eine angemessene Vergleichstherapie für Patienten mit niedriger Tumorlast sein kann. Es kommt der Eindruck auf, als wenn diese medizinische Differenzierung von den Erstellern des Berichtes gar nicht wahrgenommen wurde.</p> <p>Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige und ohne Patientenbeteiligung.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon vor.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Studien TITAN (Apalutamid + ADT vs. ADT) und STAMPEDE (Docetaxel + ADT + Prednisolon). Apalutamid in Kombination mit ADT wurde über den Brückenkomparator ADT mit Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon verglichen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben</p>
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Apalutamid anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [19, 20].</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 für Apalutamid: 4	zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2]. Als weitere Therapieoption hat es Abirateron in kurzer Zeit von einem Arzneimittel für das kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Versagen von Docetaxel zu einem Arzneimittel für die Erstlinientherapie des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms geschafft.</p> <p>Es ist zum jetzigen Zeitpunkt unklar, welche Patienten eher von Docetaxel oder von Abirateron profitieren. In Subgruppen-Analysen zeigen Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 oder einer hohen Tumorlast sowohl unter Docetaxel oder Abirateron ein besseres Ansprechen gegenüber der alleinigen hormonablativen Therapie als Patienten ohne diese Risikofaktoren. Die Empfehlung über die optimale Kombinationstherapie sollte in Tumorboards unter besonderer Berücksichtigung der Komorbidität des Patienten diskutiert werden.</p> <p>Apalutamid ist in den verschiedenen Risikogruppen wirksam, und wegen des günstigen Nebenwirkungsspektrums auch bei Patienten mit Komorbidität einsetzbar.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität wird für den Endpunkt Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen, sodass im Ergebnis keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen.</p> <p>Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Apalutamid ist eine weitere Option für die Erweiterung der endokrinen Therapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. Die Daten sind aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit jedoch noch unreif.</p>	<p>Instrumente zur Datenerhebung eingesetzt wurden.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Aussagen treffen. Hierbei zeigt sich zwar ein Effekt zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT, dieser lässt sich jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen nicht vor. Ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT kann somit in der Kategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit abgeleitet</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>werden.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)) nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Prostatakarzinom der Frau. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
4. Kunath F, Jensen K, Pinart M et al.: Early Versus Deferred Standard Androgen Suppression Therapy for Advanced Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Cochrane Database Syst Rev 6:CD003506, 2019. DOI: [10.1002/14651858.CD003506.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003506.pub2)
5. PCTCG: Lancet 355:1491-1498, 2000. DOI: Maximum Androgen Blockade in Advanced Prostate Cancer: An Overview of the Randomised Trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. PMID: **10801170**
6. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM et al.: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00489-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00489-1)
7. Fizazi K, Joly F, Oudard S et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-158, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-1177, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
9. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737-746, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747)
10. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Addition of Docetaxel to Hormonal Therapy in Low- And High-Burden Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From the STAMPEDE Trial. Ann Oncol 30:1992-2003, 2019. DOI: [10.1093/annonc/mdz396](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz396)
11. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf
12. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338-351, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa17029000](https://doi.org/10.1056/NEJMoa17029000)
13. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
14. Hoyle AP, Ali A, James ND et al.: Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. Eur Urol 76:719-728, 2019. DOI: [10.1016/j.eururo.2019.08.006](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.006)
15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide With Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 381:121-131, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903835](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835)
16. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 37:2974-2986, 2019. [10.1200/JCO.19.00799](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799)
17. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 381:13-24, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903307](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307)

18. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A et al.: Health-related Quality of Life After Apalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (TITAN): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet Oncol* 20:1518-1530, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Apalutamid

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2020
von 10:02 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brauner

Herr Giersdorf

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

Herr Böhm

Herr PD Dr. Eisele

Herr Metin

Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen:**

Herr Dr. Rudolph

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im virtuellen Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben mittlerweile ein bewährtes Verfahren, die Anhörungen in diesem Format durchzuführen. Heute: Apalutamid, neues Anwendungsgebiet in Kombination mit ADT zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2020, die wieder eine COVID-Dossierbewertung war. Das heißt, es fehlen einige Ausführungen in den Bewertungen, die wir ansonsten gewöhnt sind. Ich würde Ihnen nachher die Möglichkeit geben, sofern Bedarf besteht, zu einzelnen Punkten, bei denen Sie vielleicht noch Erläuterungs- oder Klärungsbedarf haben, Fragen an das IQWiG zu richten.

Wir haben Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung von Janssen-Cilag, dem pharmazeutischen Unternehmer, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen, von der DGHO und der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von Astellas Pharma GmbH, von MSD SHARP & DOHME GmbH und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Es müssten für den pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag Herr Böhm, Herr PD Dr. Eisele, Herr Metin und Herr Dr. Sindern anwesend sein. – Ja. Für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft müssten Herr PD Dr. Fetscher und Herr Prof. Dr. Ludwig anwesend sein. – Danke. Herr Dr. Brauner und Herr Giersdorf von Astellas müssten anwesend sein. – Ja. Herr Prof. Wörmann für die DGHO ist da. Herr Prof. Grimm fehlt noch. Herr Dr. Werner vom vfa müsste da sein. – Okay. Herr Dr. Rudolph von der Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen fehlt. Es fehlen jetzt noch Herr Prof. Grimm und Herr Dr. Rudolph.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen, dann würden wir in die bekannte Frage- und Antwortrunde eintreten. – Wir überwachen hier und geben bekannt, sobald sich Herr Prof. Grimm und Herr Dr. Rudolph zugeschaltet haben. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Zunächst stelle ich Ihnen meine Kollegen und ihre jeweiligen Zuständigkeiten vor: Hauptverantwortlich für das Nutzendossier war Herr Hidayet Metin aus der Abteilung Marktzugang. Herr Privatdozent Dr. Lewin Eisele leitet bei Janssen den methodischen Fachbereich und ist heute für die Fragen zu den im Dossier verwendeten Methoden zuständig. Herr Dr. Jürgen Böhm betreut Apalutamid im Fachbereich Medizin und beantwortet die medizinischen Fragen. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite die für die Vorbereitung der Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Im neuen Anwendungsgebiet von Apalutamid, dem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom, erfolgte die Zulassung aufgrund der direkt gegen ADT vergleichenden Studie TITAN, die nach einem Beratungsgespräch zur zVT konzipiert wurde. Jedoch hat sich mit dem wissenschaftlichen Fortschritt auch die zVT geändert. Als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet wurde nun Docetaxel bestimmt.

Die Therapie mit Docetaxel im Anwendungsgebiet des mHSPC wurde in den letzten Jahren von mehreren Studiengruppen untersucht, sodass die Voraussetzung für einen qualitativ hochwertigen indirekten Vergleich günstig war. Insbesondere die große vergleichende Plattformstudie der STAMPEDE-Gruppe hat sehr viel Evidenz geliefert, aus der bereits zahlreiche Publikationen hervorgegangen sind.

Für die Nutzenbewertung von Apalutamid haben wir Zugang zu den patientenindividuellen STAMPEDE-Daten von der Studiengruppe erhalten. Wir konnten auf der Grundlage der RCT TITAN und der ebenfalls randomisierten und kontrollierten STAMPEDE-Studie einen indirekten Vergleich nach Bucher rechnen, der die Randomisierung aufrechterhält. Aufgrund der Vorlage von patientenindividuellen Daten waren detaillierte Auswertungen zu einzelnen Endpunkten, insbesondere der Verträglichkeit, und Subgruppenanalysen möglich, wie es den Anforderungen an die Nutzenbewertung entspricht. Mit unserem Dossier liegen somit auch erstmals Daten in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form für die Therapie mit Docetaxel vor. Der Vergleich umfasst auf der einen Seite die Therapie mit Apalutamid und ADT, auf der anderen Seite die zeitlich begrenzte Therapie mit Docetaxel plus ADT mit der ebenfalls fortgesetzten Dauertherapie mit ADT.

Der Vorteil von Apalutamid im Vergleich zur Therapie mit Docetaxel zeigt sich deutlich in der Kategorie der Verträglichkeit, und hier insbesondere bei den schwerwiegenden und den schweren UE. Bei den schweren UE \geq Grad 3 beträgt das Hazard Ratio 0,41. Bei den schwerwiegenden UE ergibt sich gar ein Hazard Ratio von 0,1. In den beiden Hauptkategorien der Verträglichkeit zeigen sich auf der Ebene der SOC und PT signifikante Vorteile nur für Apalutamid, aber keine für Docetaxel.

Das IQWiG hat diese Effektschätzung für den Zeitraum, der die Therapie mit Docetaxel umfasst, als niedrig verzerrt bewertet. Aus unserer Sicht ergibt sich allein daraus eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Apalutamid, denn es geht um eine Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wie den febrilen Neutropenien.

Aufgrund der hohen methodischen Qualität des vorgenommenen indirekten Vergleichs und der Konsistenz der Daten steht daher nicht infrage, dass der große Effektunterschied in den Verträglichkeitsanalysen einen Zusatznutzen von Apalutamid im Vergleich zu Docetaxel darstellt. Darin besteht auch Einigkeit mit dem IQWiG, das einen Zusatznutzen sieht.

Aus unserer Sicht handelt es sich um eine bisher nicht erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT; denn die Ergebnisse zeigen eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Hierfür hat die Effektschätzung einen dramatischen Unterschied gezeigt. Dieser aus unserer Sicht beträchtliche Zusatznutzen in den SUE wird gestützt durch einen Vorteil bei den schweren UE, der ebenfalls bedeutsam ist. Diesem Zusatznutzen stehen keine Nachteile aus anderen Nutzenkategorien entgegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich stelle für das Protokoll fest, seit 10:08 Uhr ist Herr Prof. Grimm zugeschaltet. Herzlich willkommen, Herr Grimm. Ich frage noch einmal: Ist Herr Dr. Rudolph mittlerweile auch an Bord? – Das ist nicht der Fall, dann verfolgen wir das weiter.

Ich habe eine Frage, bevor wir in die allgemeine Frag- und Antwortrunde einsteigen. Im Zusammenhang mit der zVT wird in einigen Stellungnahmen insbesondere auf die Relevanz

des Merkmals Tumorlast für die Therapieentscheidung hingewiesen. Wäre es den Praktikern möglich, die Bedeutung dieses Merkmals ein wenig detaillierter darzustellen? Wir haben verschiedene Hinweise darauf, dass die begleitende Anwendung von Prednison bzw. Prednisolon im Rahmen einer Docetaxel-Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet möglicherweise gewisse Veränderungen mit sich bringt. Könnte uns dazu jemand etwas sagen? Das sind zwei Fragen, die primär an die Praktiker gehen.

Ich sehe, Herr Prof. Wörmann hat sich gemeldet. Herr Wörmann, Sie haben das Wort. Ich schlage vor, dass derjenige, der redet, sein Bild anmacht, damit wir ihn sehen und hören können. Die anderen bleiben im Finsternen, bis wir eine stabilere Internetverbindung haben. Herr Prof. Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde anfangen und dann Prof. Grimm mit einschalten wollen, weil wir das intensiv diskutiert haben. Die Problematik, das sage ich etwas negativer als es wirklich ist – Die positive Herausforderung, die wir haben, ist, dass sich in den letzten acht bis zehn Jahren die Eingangssituation, und zwar spezifisch für das hormonsensitive Prostatakarzinom so deutlich geändert hat. Ich habe diesen langen Zeitraum deshalb gewählt, weil die Studien so früh angefangen haben, auch wenn die Ergebnisse erst in den letzten zwei, drei Jahren deutlich wurden.

Die Problematik, die wir haben, ist, dass die Definition der eingeschlossenen Patienten in den jeweiligen Studien unterschiedlich war. Konkret hat die Studie zu Docetaxel eine hohe Tumorlast definiert, die Studie zu Abirateron hat Hochrisikopatienten definiert, und die jetzige Studie hat alle Patienten eingeschlossen. Das macht es schwierig. Ich sage es auch wieder negativer, als es ist. Für die behandelnden Ärzte ist das ein Vorteil.

Noch einmal als Erinnerung: Wir haben eine Gruppe von in der Mehrzahl älteren Männer, ältere heißt komorbide Patienten, wo es für die Kliniker ausgesprochen hilfreich ist, wenn sie mehr als eine Option haben. Das macht es aber in dieser Situation schwierig, genau die Vergleichstherapie zu definieren. Wir haben diskutiert, wenn man das mit Docetaxel vergleicht, haben wir die hohe Tumorlast. Wenn wir es mit Abirateron vergleichen oder die Prednison-Frage noch dazukommt, dann haben wir die Hochrisikopatienten. Wir können es leider nicht sauberer darstellen, als es ist. Wir haben in dem Beispiel leider etwas unterschiedliche Eingangsvoraussetzungen. – Herr Grimm, mögen Sie es für die Praktiker noch einfacher machen?

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Ich bin nicht sicher, ob ich das einfacher machen kann. Fakt ist, dass die Definition von hoher Tumorlast, die aus der CHAARTED-Studie stammt, sehr arbiträr war. Man hat gesagt, das ist, wenn jemand mehr als vier Knochenmetastasen oder viszerale Metastasen hat. Die mussten noch in bestimmten Konstellationen vorliegen. Eine davon musste außerhalb des Achsenskelettes sein. Das war eine sehr künstliche Definition. Tatsache ist aber – wir reden indirekt über die zVT –, dass wir große Unterschiede gesehen haben, dass die Patienten mit dieser Definition von hoher Tumorlast stark von der Chemotherapie profitiert haben, und die mit geringer Tumorlast oder die, die vorher eine kurativ intendierte Therapie hatten – Operation oder Bestrahlung –, haben in der CHAARTED-Studie nicht ganz sicher in den ersten Auswertungen im gleichen Maße profitiert, möglicherweise gar nicht. Die neueren Daten einschließlich Metaanalysen deuten darauf hin, dass die Patienten, die keine größere Tumorlast haben, nicht von der Chemotherapie profitieren. Wir würden denen das heute

nicht geben – jedenfalls bei mir an der Klinik nicht. Es mag Kliniken geben, in denen das praktiziert wird, aber bei uns wäre das aufgrund der neuen Datenlage nicht üblich.

Bei den Hormonpräparaten haben wir eine andere Definition. Das ist Hochrisiko, wie Herr Wörmann sagte. Die Metastasenlast ist dabei nur ein Faktor, der eine Rolle spielt. Da war die Definition eine andere. Das waren mindestens drei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Grimm. Ich habe jetzt Herrn Metin.

Herr Metin (Janssen-Cilag): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für Apalutamid in diesem Anwendungsgebiet umfasste Docetaxel für alle metastasierten Patienten unabhängig von der Tumorlast, sodass wir uns entschieden haben, für den indirekten Vergleich keine Auftrennung der Population in hohe und geringe Tumorlast zu machen. Unsere Subgruppenanalysen für hohe und geringe Tumorlast zeigen sowohl für die Studie TITAN als auch für den indirekten Vergleich keine Effektmodifikation. Das heißt, wir sehen hier keine signifikanten Interaktionswerte, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hier eine ähnliche Wirkung besteht. Darüber hinaus zeigt die Studie von Clarke 2019 – das ist eine Publikation aus der Studiengruppe der STAMPEDE –, dass Docetaxel keine Interaktion zwischen niedriger und hoher Tumorlast hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Metin. Weitere Wortmeldungen? – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zu einem weiteren Punkt, also nicht zur zVT-Bestimmung, oder nur teilweise. Hat jemand noch etwas zu dem gerade diskutierten Schwerpunkt, sonst würde ich gerne auf Dexamethason eingehen. – Ein Kritikpunkt des IQWiG war die Nichtheranziehung der Studien GETUG und CHAARTED, auch, dass dort Dexamethason maximal neun Zyklen in GETUG und in CHAARTED ebenfalls Dexamethason anstatt, wie in der zVT explizit genannt, Prednison oder Prednisolon als Steroid gegeben wurde. Meine Frage dazu ist: Wie ist das in der Praxis? Welche Rolle spielt Dexamethason als Steroid?

Mit Hinblick darauf, dass in dem Off-Label-Beschluss des G-BA von 2018 zu Docetaxel auf der Seite 7 unter „Dosierung“ explizit darauf hingewiesen wird, dass „alternativ zur täglichen Prednisongabe in Analogie zur CHAARTED-Studie“ – auf die wird rekuriert – „jeweils 8 Milligramm orales Dexamethason 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxel verabreicht werden“ –
– Wie ist das in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Wer möchte darauf antworten? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei dem Punkt mit dem Dexamethason reden wir über zwei verschiedene Dinge. Wir reden beim Abirateron über die Unterdrückung der Nebennierenfunktion. Deshalb ist das Prednison oder Prednisolon mit drin. Bei Docetaxel ist das Dexamethason Teil der Begleitmedikation zur Verhinderung von allergischen Reaktionen und eine sehr effektive Antiemese. Deshalb reden wir nicht über dasselbe. Deshalb setzen viele bei Docetaxel regelhaft auch Dexamethason ein, aber nicht wegen des Nebenniereneffektes, sondern wegen der Antiemese und der allergischen Reaktion.

Es tut mir leid, wenn wir über verschiedene Dinge reden. Das ist in der Zeit vermischt. In der Off-Label-Kommission ist darüber diskutiert worden. Wir setzen das Dexamethason ein, weil beides, Übelkeit und allergische Reaktion, nicht akzeptabel sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Reicht das Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Rückfrage. Sie würden ähnlich wie das IQWiG Dexamethason alternativ zu Prednison in diesem Anwendungsgebiet nicht für das geeignete Steroid halten, wie es in der CHARTED-Studie verabreicht wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, dann vielleicht noch Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir reden wirklich über verschiedene Dinge. Wenn wir ein niedrigdosiertes Steroid verwenden dann ist das Prednison und Prednisolon. Aber wenn wir in dieser anderen Funktion Antiemese machen, dann ist es Dexamethason. Tut mir leid, wenn ich es anderes sage, aber wir reden über zwei verschiedene Funktionen der Steroide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht Herr Grimm und Herr Ludwig dazu? – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Ich glaube, es ist wenig hinzuzufügen. Beide sind Steroide. Im Grunde genommen kommt es nur darauf an, dass man die Äquivalenzdosis berechnet. Hier sind es, wie gesagt, unterschiedliche Effekte, die wir damit abfangen wollen. Das Eine ist, dass wir die Nebennierenfunktion mit dem Abirateron ausschalten, was wir dann durch das Prednisolon ersetzen. In dem anderen Fall ist es eigentlich Prämedikation. Man hat das Cortison in den Anfängen durchgegeben. Das scheint einen gewissen Antitumoreffekt zu haben, auch mit einer Docetaxel-Chemotherapie. Aber das ist nicht das, was wir heute praktizieren oder nur als Prämedikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Ergänzend Herr Ludwig. Dann hat Frau Witt die nächste Frage.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Im Prinzip kann ich dem zustimmen, was Herr Wörmann gesagt hat. Es sind zwei unterschiedliche Dinge, wobei leider immer noch Prednison genannt wird. Das richtige Kortikosteroid ist Prednisolon in der Situation und Dexamethason zu Verhinderung der Nebenwirkungen. Das würde ich genauso interpretieren.

Ich habe leider, weil ich kurzfristig durch etwas anderes abgelenkt war, noch einen Kommentar insgesamt zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, den ich jetzt machen würde. Wir haben – das ist in unserer Stellungnahme klar herausgekommen – formuliert, dass eigentlich der nicht quantifizierbare Zusatznutzen, der vom IQWiG gesehen wurde, allein auf der Schadenskomponente basiert. Wir persönlich glauben allerdings, dass in dieser Situation durchaus ein Vergleich mit einer anderen Hormontherapie wichtig gewesen wäre. Das ist leider nicht erfolgt. Ich denke, es wäre wesentlich gewesen, dass wir tatsächlich den Zusatznutzen von Apalutamid genau bestimmen. Deshalb noch einmal die Frage, warum dieser indirekte Vergleich, der nur indirekt ist und dementsprechend keine hohe Nutzenwahrscheinlichkeit ergeben kann, mit einer anderen Hormontherapie – Herr

Wörmann ist ausführlich auf die komplexe Situation der Studienlage beim metastasierten Prostatakarzinom eingegangen – nicht erfolgt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ludwig. – Vielleicht der pharmazeutische Unternehmer zu der Frage von Herrn Ludwig? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Zu der Frage, warum wir den Vergleich nicht gegen Abirateron – das wäre auch im Rahmen der zVT gewesen – durchgeführt haben: Docetaxel als zVT deckt das gesamte Anwendungsgebiet ab. Ich habe in den einleitenden Worten betont, dass es die einzige zVT ist, die das gesamte Anwendungsgebiet abdeckt. Wir haben deshalb den Vergleich gegen Abirateron nicht dargestellt. Wenn Sie die Studien nebeneinander legen, sind beides hochwirksame, gut verträgliche Therapien. Da erwarten wir auch keinen Unterschied.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich nehme das zur Kenntnis. Es ist letztlich für die Bewertung des Zusatznutzens sehr relevant. Wir haben in unserer Stellungnahme ausgeführt, weshalb wir den geringeren Schaden, der zum nicht quantifizierbaren Zusatznutzen geführt hat, etwas anders interpretieren. Ich verweise dabei auf unsere Stellungnahme.

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

Frau Dr. Witt: Danke schön, Herr Hecken. – Herr Ludwig, das war das richtige Stichwort. Wir hätten die Frage an die AkdÄ bzw. die Fachgesellschaften, wie sie den Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber Docetaxel auf Basis des vorgelegten Vergleichs bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Wir beginnen mit Herrn Ludwig, dann Herr Prof. Grimm und Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wie meinen Worten zu entnehmen war, haben wir in unserer Stellungnahme keinen Zusatznutzen gesehen und das Schadenspotenzial letztlich nicht so interpretiert, dass es zu einem Zusatznutzen führt. Die Begründung steht ausführlich in der Stellungnahme. Ich habe auch darauf hingewiesen, dass es sich um indirekte Vergleiche handelt und wir uns sehr wohl einen indirekten Vergleich mit Abirateron gewünscht hätten, weil das für die Zusatznutzenbewertung von Apalutamid aus unserer Sicht wichtig gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Ludwig. – Herr Prof. Grimm, dann Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Ich glaube, es ist schwierig, über einen indirekten Vergleich hier einen Zusatznutzen abzuleiten. Das entspricht auch nicht der Methodik, nach der das IQWiG üblicherweise vorgeht. Insofern bleibt das schwer zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann fast das wiederholen, was ich am Anfang vorsichtig gesagt habe. Wir haben drei Substanzen, die alle eine deutliche Wirksamkeit haben. Apalutamid hat die relativ unreifsten Daten. Wir hatten, glaube ich, richtig gesehen, dass 19 % Todesfälle zum Zeitpunkt der Auswertung aufgetreten waren. Insofern ist es unreif im Vergleich zu Abirateron und Docetaxel. In der klinischen Situation ist Docetaxel unfreundlich. Es ist relativ toxisch. Es macht eine Neutropenie. Es macht Übelkeit. Es ist mit allen Nebenwirkungen der Chemotherapie verbunden, auch Neurotoxizität. Aber es ist mit relativ wenigen Zyklen abgehakt.

Die beiden anderen Therapien, die wir haben, Abirateron und Apalutamid, sind beide Dauertherapien, also Langzeittherapien, dafür am Anfang sicher besser verträglich. Wir haben keine direkten Vergleiche. Wir haben in unserer Stellungnahme gemeinsam mit den Urologen wörtlich gesagt, wir haben zurzeit keine ausreichende Evidenz um zu sagen, welcher Patient mit welcher der drei zur Verfügung stehenden Optionen am besten bedient ist. Wir sind uns einig, dass die antiandrogene Therapie allein nicht mehr ausreicht. Wir haben drei Optionen, und jetzt die offene Situation, dass sie klinisch etwa gleichwertig sind. Wir richten uns dabei nach den Nebenwirkungen.

Den Ansatz vom IQWiG können wir nachvollziehen. Trotzdem haben wir auch bei den Nebenwirkungen durchaus Probleme mit dem indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Herr Metin.

Herr Metin (Janssen-Cilag): Als wir 2013 die Studie gestartet haben, waren wir vorher beim G-BA und haben bei der Planung dieser Studie eine Beratung gemacht. Wir haben uns den Komparator nennen lassen und auf dieser Basis die Studie geplant. Das ist damals ADT geworden, weil Docetaxel die Zulassung noch nicht hatte, und es gab noch keine modernen Therapien in diesem Indikationsgebiet, sodass die Studie dann gegen ADT gelaufen ist.

Als die zVT geändert wurde, haben wir direkt Gespräche mit der STAMPEDE-Studiengruppe aufgenommen, weil wir dort schon Kontakte hatten, weil Abirateron dort als Studienarm schon mitlief, sodass wir die Möglichkeit bekommen haben, an qualitativ hochwertige randomisiert kontrollierte Daten von Docetaxel zu kommen und einen qualitativ hochwertigen indirekten Vergleich adjustiert nach Bucher zu machen. Das ist entsprechend der Methodik des IQWiG eine akzeptierte Methode, um einen Zusatznutzen abzuleiten. Insbesondere dann, wenn man sich die Nebenwirkungen ansieht, haben wir hier einen dramatischen Effekt mit einem Hazard Ratio von 0,1. Gemäß der Methodik des IQWiG ist das eine Größenordnung, die für nichtadjustierte Vergleiche einen Zusatznutzen rechtfertigen kann. Wir sehen dieses Ausmaß bei einem adjustierten indirekten Vergleich. Für uns ist das ein Nachweis, dass hier eine relevante Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Metin. – Ich frage in die Runde: Ist Herr Dr. Rudolph mittlerweile unter uns? – Nein, ist er immer noch nicht. Wer hat die nächste Frage? – Frau Witt und dann Frau Müller. Als erstes Frau Witt.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine Frage zu den ischämischen kardiovaskulären Ereignissen. Welche Bedeutung hat die unter Apalutamid beobachtete kardiale Toxizität in der Behandlungspraxis der oft älteren komorbiden Patienten? Wann im

Therapieverlauf tritt sie auf? Könnten die Fachgesellschaften und die AkdÄ dazu ausführen?
– Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Witt. – Wer möchte? – Machen wir es der Reihe nach, Herr Grimm, Herr Ludwig, Herr Wörmann. Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Ich kann die Frage leider nicht beantworten, weil ich schlichtweg nicht weiß, wann das im Verlauf auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. Wen haben wir jetzt? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß die Zeit bis zum Eintreten des Events auch nicht. Die Raten sind etwas erhöht, ich glaube die Zahlen sind 4,4 % gegen 1,5 %. Die Zahlen sind allerdings relativ klein. Ja, wir nehmen das so wahr. Die Zahl ist in der Gruppe der Patienten, die ischämische Herzerkrankungen haben, nicht unerwartet. Ich kann es Ihnen nicht genauer beantworten. Ich würde es beobachten. Wie am Anfang schon gesagt, ist es diese Gruppe von Mitte-70-jährigen Patienten, bei denen ischämische Herzerkrankungen auftreten. Das ist sorgfältig zu beobachten. Wir werden sicher auf Elektrolytstörungen achten. Aber die Zeit bis zu dem Ereignis weiß ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ludwig, können Sie etwas sagen? – Herr Böhm vom pU hat sich gemeldet, der wird es dann beantworten. Herr Ludwig zunächst einmal.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann leider auch nur passen. Natürlich ist bekannt, dass es bei antihormonellen Therapien aufgrund der Altersstruktur der Patienten mit Prostatakarzinom und aufgrund des Wirkmechanismus dieser antihormonellen Therapie möglicherweise zu kardialen Problemen kommt. Ich habe Apalutamid selber nie eingesetzt. Deshalb kann ich keine praktischen Erfahrungen beisteuern. Ich denke, das ist wahrscheinlich eine Beobachtung aus den Nebenwirkungsregistern, die pathophysiologisch im Augenblick nicht eindeutig zu erklären ist. Ich muss leider passen, wie die anderen beiden Herren auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Böhm. Dann kommt Frau Müller dran.

Herr Böhm (Janssen-Cilag): Danke schön. – Ich würde zu Ihrer Frage gern einige Zahlen aus der TITAN Studie nennen. In der TITAN Studie waren die ischämischen Herzerkrankungen bei circa 4,4 % in der Apalutamid-Gruppe und in der Placebo-Gruppe bei 1,5 %. Unter Apalutamid gab es zehn Patienten, die ein Grad 3- oder Grad 4-Ereignis ischämischer Herzerkrankung hatten. Acht dieser zehn Patienten konnten Apalutamid daraufhin weiter nehmen. Die Frage zu der Zeit, wann diese Ereignisse auftreten, lässt sich auch im EPAR zu Apalutamid nachlesen. Das war bei Apalutamid nach circa 400 Tagen der Fall, unter Placebo nach 200 Tagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Böhm. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage, weil das die DGHO in der Stellungnahme angesprochen hatte. Soweit ich das verstanden habe, wurde angemahnt, dass die konventionelle androgene Deprivation auch eine angemessene Vergleichstherapie für Patienten mit niedriger Tumorlast sein kann. Können Sie dazu noch etwas sagen? Soweit ich das verstanden habe, ohne die Kombination mit Docetaxel bzw. Abirateron und Prednisolon – – Das ist die eine Frage, die ich habe.

Die andere ist nur pro forma. Die GETUG-Studie wurde nicht nur wegen der Dexamethason-Gabe, sondern auch wegen der Zykluszahl bei Docetaxel vom IQWiG nicht im indirekten Vergleich herangezogen. Können Sie etwas zu diesen medianen acht Zyklen Docetaxel sagen, die dort gegeben wurden, versus den sechs Zyklen, die laut Fachinformation vorgesehen sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann zu dem ersten Punkt etwas sagen, weil wir es unter uns diskutiert haben. Patienten mit einer niedrigen Tumorlast haben eine gute Prognose, und zwar insofern, dass es weiterhin palliativ ist. Aber die Anzahl der in der Zeit verstorbenen Patienten ist sehr niedrig. Deshalb ist es schwierig, dort bereits Daten zu haben. Wenn wir einen komorbiden Patienten mit einer niedrigen Tumorlast haben, dann müssen wir sorgfältig die Nebenwirkungen gegen den möglichen Gewinn abwägen. Deshalb haben wir geschrieben, dass es bei Patienten mit niedriger Tumorlast auch diskutabel ist, sowohl auf Docetaxel als auch Abirateron zu verzichten, Docetaxel wegen der schon erwähnten Nebenwirkungen der Chemotherapie und Abirateron unter anderem wegen der Suppression der Nebennierenfunktion, und damit der Notwendigkeit einer Substitution von Prednisolon. Deshalb haben wir unter uns diskutiert, ob wir es mit aufnehmen. Wir wissen, dass wir es für Sie dann noch ein wenig komplexer machen, aber es stellt durchaus die Situation dar.

Natürlich ist bei den Patienten mit hoher Tumorlast und schlechter Prognose schneller ein Überlebenszeitgewinn darzustellen. In dieser anderen Gruppe haben wir das nicht. In der Eingangspräsentation des pU wurde korrekt dargestellt, dass es auch bei Docetaxel keine Interaktion gab. Es profitieren auch Patienten mit niedriger Tumorlast. Trotzdem: Gerade bei diesen Patienten mit Komorbidität ist auch zu diskutieren, bei relativ guter Prognose nur ADT zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Böhm vom pharmazeutischen Unternehmer hat sich gemeldet.

Herr Böhm (Janssen-Cilag): Ich möchte noch einmal kurz auf die Daten aus der STAMPEDE-Gruppe von 2019 hinweisen, die Herr Metin schon erwähnt hatte. In dieser Analyse hat sowohl für die high-volume-Patienten als auch für die low-volume-Patienten ein Nachweis stattgefunden, dass diese Patienten profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Böhm. – Ich habe gesehen, Herr Grimm hat sich gemeldet. Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Es war noch die Frage nach der Zahl der Zyklen. Bei uns sind sechs Zyklen üblich, aber in anderen Ländern sind durchaus auch zehn Zyklen üblich. Ob die immer durchgezogen werden, sei einmal dahingestellt. Nach meinem Verständnis – aber das ist schon einige Jahre her – waren die Zulassungsstudien von Docetaxel so konzipiert, dass man sechs Zyklen gegeben hat. Aber in anderen Ländern waren bis zu zehn Zyklen in Vergleichsarmen von Studien üblich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Grimm. – Frau Müller, ist das okay für Sie?

Frau Dr. Müller: Ja. Ich habe mitgenommen, in Deutschland sind sechs Zyklen wie in der Zulassungsstudie zu Docetaxel üblich, aber könnten Sie sagen, wie sich eine höhere Zyklenzahl, die ist relativ toxisch, obwohl die allgemein (akustisch unverständlich). Es geht um die Frage, ob es für einen Vergleich geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Ludwig, Herrn Wörmann und Herrn Grimm. Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann dazu auch gleich etwas sagen. Ich wollte noch auf einen Punkt eingehen, weil die STAMPEDE-Studie angesprochen wurde. Wir haben aufgrund des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens auf dem Endpunkt geringerer Schaden in unserer Stellungnahme eindeutig darauf hingewiesen, dass das Verzerrungspotenzial in TITAN und STAMPEDE gerade für die schweren unerwünschten Ereignisse sehr groß ist und dass in der Studie STAMPEDE die unerwünschten Ereignisse nur für die ersten sechs bis sieben Monate bewertbar sind, sodass man keine klare Differenzierung hat, was die SUEs in dieser STAMPEDE-Studie, in dieser Plattformstudie sind, also Erkrankung des Blutes, Leberwerte etc. Von daher muss man auf dieses Verzerrungspotenzial achten. Wir konnten uns auch deshalb nicht diesem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anschließen.

Zur Frage von Frau Müller: Es ist in der Diskussion gerade gut herausgekommen: Der Einsatz von Docetaxel in der Klinik, egal, ob bei dem metastasierten Prostatakarzinom oder bei anderen Indikationen, wird sehr von der individuellen Situation des Patienten und der Entscheidung des Arztes abhängen. Ich glaube, da kann man keine klaren Empfehlungen aussprechen. Aus meiner klinischen Erfahrung war die Neigung, Docetaxel einzusetzen, ja oder nein, aufgrund der relativ hohen Toxizität extrem unterschiedlich, auch bei den Onkologen und anderen Indikationen. Von daher ist das eine individuelle Entscheidung, die nur im Zusammenhang mit den Begleiterkrankungen des Patienten und der informierten Entscheidung des Patienten getroffen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Wörmann, Herr Grimm, Herr Metin.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe eine kurze Ergänzung. Die Interaktionsanalyse in STAMPEDE ist sicherlich korrekt. Aber das mittlere Alter in STAMPEDE war 66 Jahre. Das heißt, es ist eine Selektion für die jüngeren, fitteren Patienten und entspricht nicht der Argumentation, die ich gerade gemacht habe, dass es Patienten gibt, denen wir Docetaxel vielleicht nicht geben würden, bei entsprechend günstigem Risikoprofil.

Bezüglich der sechs und acht Zyklen: Das entscheidet häufig die Klinik. Es gibt viele Patienten, die schon nach fünf oder vier Zyklen sagen, das geht wegen der Nebenwirkungen nicht mehr. Es gibt keine Versorgungsstudie, die sagt, was in Deutschland der Median ist. Aber ich glaube nicht, dass viele Patienten acht Zyklen machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm und dann Herr Metin.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Zu Ihrer Frage, warum wir nicht mehr Zyklen geben und ob das dann effektiver ist: Die Frage ist nicht klar zu beantworten. Das bewegt sich irgendwo zwischen „viel hilft viel“ oder dass wir den Verlauf eher toxifizieren. Der Ausgangspunkt ist auch vom IQWiG, dass Sie hier einen geringeren Schaden haben. Man muss sagen, wenn Leute sechs Zyklen Docetaxel hinter sich haben, auch wenn das passager ist, die sind dadurch ziemlich gezeichnet, weil insbesondere Polyneuropathie eine große Rolle spielt. Das akkumuliert mit der Dosis, die Sie geben. Das beeinträchtigt die Leute massiv. Ich glaube, es ist für uns heute, da wir diese Hormonpräparate haben, selten, dass wir die Leute in eine Chemotherapie reinreden würden, weil wir glauben, dass das effektiver ist, sondern die Nebenwirkungen stehen im Vordergrund. Da sind die Hormonpräparate für die Patienten einfach besser. Die Patienten selbst haben in der Regel auch Vorbehalte gegen eine Chemotherapie, denen wir nicht widersprechen würden, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Grimm. – Herr Metin.

Herr Metin (Janssen-Cilag): Danke schön, Herr Prof. Hecken. – Herr Ludwig hat die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse angesprochen. Ich kann dazu sagen, dass das in beiden Studien nach standardisierten internationalen Guidelines definiert wurde, wie es üblich ist. In beiden Studien waren lebensbedrohliche, potenziell lebensbedrohliche und Ereignisse umfasst, die zur Hospitalisierung geführt haben, sodass von einer gleichen Operationalisierung in beiden Studien die Rede ist. Wenn Sie sich den Effekt ansehen, der ein dramatisches Ausmaß erreicht, dann ist das ein Zeichen dafür, dass hier trotz der möglicherweise potenziellen methodischen Imitation ein Effekt vorhanden ist, der insbesondere in den ersten sechs bis sieben Monaten klar vorhanden ist. Über diese sechs bis sieben Monate hinaus ist mit Langzeitfolgen von Docetaxel zu rechnen. Wenn Sie sich den Vergleich aus der TITAN-Studie ansehen, in der der Vergleich Apalutamid gegen ADT maßgeblich ist, dann sehen wir, dass die Kaplan-Meier-Kurve auch nach diesen sechs bis sieben Monaten bei Apalutamid auf ADT-Niveau verläuft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Metin. – Weitere Fragen, Wortmeldungen? – Ich sehe keinen mehr. Doch. Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe noch eine Frage an den pU. Herr Böhm hat gerade den EPAR und die Zulassungsstudie TITAN angesprochen. Wie erklären Sie sich die offenbar schlechtere Wirksamkeit von Apalutamid nach Docetaxel-Vortherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. Wer möchte dazu? – Bitte schön, Herr Metin.

Herr Metin (Janssen-Cilag): Wir haben etwa 10 % Patienten in der TITAN-Studie, die mit Docetaxel vortherapiert sind. Ich gehe davon aus, dass Sie diese Patienten meinen. Wir haben Subgruppenanalysen für alle Endpunkte in unserer Zulassungsstudie TITAN geliefert. Wir sehen keine Effektmodifikation und keine signifikante Interaktion im Gesamtüberleben, sodass davon ausgegangen werden kann, dass Apalutamid sowohl bei Docetaxel-Vortherapierten als auch bei nicht Vortherapierten gleichermaßen wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Brauner von Astellas, der sich gemeldet hat. Herr Brauner.

Herr Dr. Brauner (Astellas): Entschuldigung. Das war ein Fehler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, die letzte Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das mache ich gerne. – Ein wichtiges Thema war der Zusatznutzen in der Kategorie der Nebenwirkungen, den wir aufgrund eines indirekten Vergleiches abgeleitet haben. Es ist ein indirekter Vergleich, aber es ist ein sehr guter indirekter Vergleich. Er ist adjustiert. Die Randomisierung der einzelnen Studien wurde aufrechterhalten, und wir haben ihn auf der Basis patientenindividueller Daten aus zwei qualitativ hochwertigen RCTs berechnen können.

Es ist aus unserer Sicht deutlich geworden, dass der dramatische Effekt bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit einem Hazard Ratio von 0,1 sowie konsistent dazu der deutliche Unterschied in den schweren UE mit einem Hazard Ratio von 0,41 den Zusatznutzen belegt. Für die ersten sechs bis sieben Monate ist der Vergleich gering verzerrt. Das sagt auch das IQWiG.

Dieser dramatische Effekt allein aufgrund dieser ersten Zeit ist damit für uns Ausdruck des beträchtlichen Zusatznutzens. Für die Zeit danach, wenn ADT nach Docetaxel fortgesetzt wird, lässt sich aufgrund der TITAN-Studie, in der der Vergleich zwischen Apalutamid und ADT untersucht wird, sagen, dass Apalutamid eine sehr gut verträgliche Substanz ist.

Ein anderes Thema, zu dem wir mehrfach gekommen sind, war die Rolle der Tumorlast, insbesondere, welche Rolle Docetaxel in dem Zusammenhang spielt. Aus Sicht von Apalutamid können wir aufgrund der Studien und des durchgeführten Vergleichs sagen, dass wir in den Subgruppenanalysen im Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel keine Evidenz sehen, dass Apalutamid bei Patienten mit hoher oder niedriger Metastasenlast unterschiedlich wirkt.

Das gilt auch für die beiden Einzelstudien. In der TITAN sehen wir konsistente Effekte im OS für Patienten mit niedrigem und hohem Metastasenvolumen. Auch in der STAMPEDE hat die Studiengruppe selbst publiziert, dass Docetaxel und ADT auch bei Patienten mit niedrigem Metastasenvolumen in gleicher Weise wie bei hoher Metastasenlast wirkt. Daher ist der vorgelegte Vergleich im gesamten Anwendungsgebiet und unabhängig von der Metastasenlast geeignet.

In der Gesamtbilanz ergibt sich daher – das ist unsere Sicht – eine klare Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten

Ereignissen. Diesem Zusatznutzen stehen keine Nachteile aus anderen Nutzenkategorien entgegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die externen Sachverständigen, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich bei unserer Bewertung berücksichtigen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-313-z Apalutamid

Stand: Januar 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• Orchiektomie• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">• Abirateronacetat: Beschluss vom 07.06.2018 Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use), Stand vom 17.10.2019: <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie(ADT) (siehe Abschnitt5.1).
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko • zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration.
Cyproteron- acetat G03HA01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. • Initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können. • Zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten. • [...]
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist <ul style="list-style-type: none"> • Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist • zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
GnRH-Antagonisten	
Degarelix L02BX02 FIRMAGON®	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

GnRH-Agonisten

Buserelin L02AE01 z.B. Profact®	<ul style="list-style-type: none"> • ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. • ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 z.B. Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Leuprorelin L02AE02 z.B. Trenantone®	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie • [...]
Triptorelin L01AA06 z.B. Pamorelin®	ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. • [...]

Weitere Hormontherapeutika

Abirateron- acetat L02BX03 Zytiga®	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) • [...]
---	---

Zytostatika

Docetaxel L01CD02 Taxotere®	TAXOTERE ist in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon, zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom angezeigt.
-----------------------------------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	2
1 Indikation	3
2 Systematische Recherche	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	4
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	17
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung des Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit ADT

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Prostatakarzinom* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.10.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1460 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat: neues AWG

Anwendungsgebiet

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und einer Androgendeprivationstherapie zur Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom ist:

– die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid),

oder

– die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendeprivation:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Für die Indikation „Behandlung des Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit ADT“ wurde insgesamt 1 Leitlinie identifiziert.

Morris MJ et al., 2018 [5].

ASCO

Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Is there an overall survival (OS) advantage associated with the addition of docetaxel or abiraterone to androgen-deprivation therapy (ADT) in men with metastatic non-castrate prostate cancer?

Other outcomes of interest include progression-free survival (PFS), failure-free survival (FFS), PSA response, overall response rate, and quality of life (QOL).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

This systematic review-based guideline product was developed by a multidisciplinary Expert Panel, which included a patient representative and an ASCO guidelines staff with health research methodology expertise.

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

The Expert Panel was assembled in accordance with ASCO's Conflict of Interest Policy Implementation for Clinical Practice Guidelines. All members of the Expert Panel completed ASCO's disclosure form, which requires disclosure of financial and other interests, including relationships with commercial entities that are reasonably likely to experience direct regulatory or commercial impact as a result of promulgation of the guideline. Categories for disclosure include employment; leadership; stock or other ownership; honoraria, consulting or advisory role; speaker's bureau; research funding; patents, royalties, other intellectual property; expert testimony; travel, accommodations, expenses; and other relationships. In accordance with the Policy, the majority of the members of the Expert Panel did not disclose any relationships constituting a conflict under the Policy.

All funding for the administration of the project was provided by ASCO.

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz dargelegt;

The Expert Panel developed the recommendations using a modified systematic review process that confirmed all available evidence (comprising only phase III RCTs and meta-analyses) had been obtained.

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
An earlier draft of this guideline was submitted to four external reviewers with content expertise. It was rated as high quality, and it was agreed it would be useful in practice. Review comments such as updating the evidence to include more recent publications and interpretation of the evidence and what it means for various patient subgroups were reviewed by the Expert Panel and integrated into the final manuscript before approval by the Clinical Practice Guideline Committee.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert
The ASCO Expert Panel and guidelines staff will work with co-chairs to determine the need for updating based on formal review of the emerging literature. This process uses a signals approach that is designed to identify only new, potentially practice-changing data—signals—that might translate into revised practice recommendations. The approach relies on targeted routine literature searching and the expertise of ASCO Expert Panel members to help identify potential signals. The Methodology Supplement (available at www.asco.org/genitourinary-cancer-guidelines) provides additional information about the signals approach.

Recherche/Suchzeitraum:

- Fully published English-language reports of phase III RCTs published from 2015 through October 2017. PubMed and the Cochrane Collaboration Library electronic databases (\pm meeting abstracts)

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Rating for Strength of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.

Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

Empfehlungen

ADT Plus Abiraterone

- For men with high-risk de novo metastatic non-castrate prostate cancer, the addition of abiraterone to ADT should be offered per LATITUDE

(Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with high-risk disease per LATITUDE).

Qualifying Statements

LATITUDE examined the benefits of abiraterone acetate in newly diagnosed men with metastatic non-castrate disease defined by high-risk factors associated with a poor prognosis including at least two of the following high-risk factors: a Gleason score ≥ 8 , at least three bone lesions, and presence of measurable visceral disease. STAMPEDE did not include a high risk definition.

The addition of either docetaxel or abiraterone to ADT in men with newly diagnosed metastatic prostate cancer offers a survival benefit as compared with the use of ADT alone. The strongest evidence of benefit with docetaxel is in men with de novo metastatic HVD, whereas the data in other patients with metastatic disease are less clear. LATITUDE and STAMPEDE are mutually supportive for treating high-risk disease with ADT and abiraterone, with only STAMPEDE furnishing evidence that includes men with lower-risk disease.

11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 387:1163-1177, 2016 Crossref, Medline, Google Scholar
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377: 338-351, 2017 Google Scholar

In der übergeordneten Indikation „Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit ADT“ wurden insgesamt 4 Leitlinien identifiziert [1,4,6,9] und aufgrund des Versorgungskontextes wird nur die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ dargestellt [4].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften), 2018 [2,4].

Deutsche Gesellschaft für Urologie

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, Mai 2019

Leitlinienorganisation/Fragestellung:

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium, zusammengesetzt aus Wissenschaftler*innen, Kliniker*innen und Vertretern des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz wurden dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren wurden dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Die Literaturrecherche erfolgte in Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) & Cochrane (<http://www.cochranelibrary.com>), außerdem auf Webseiten von nationalen und internationalen Agenturen im Bereich medizinische Qualitätssicherung/Qualitätsmessung/Qualitätsindikatoren und via www.google.de im Zeitraum 26.10.2017 bis 06.11.2017

Level of Evidence (LoE)

- LoE nach SIGN

	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)

1 -	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2 ++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 -	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Grade of Recommendation (GoR)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	Kann
Statements	Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet u. können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.	
Expertenkonsens (EK)	Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff ‚Expertenkonsens‘ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff ‚Good Clinical Practice‘ (GCP).	

Empfehlungen

7.3. Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms

7.17	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2018
Level of Evidence 1 +	Die Möglichkeiten der kombinierten Hormon-Therapie mit Docetaxel oder mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) haben die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert.	
	Literatur: [736-740]	
	Gesamtabstimmung: 88 %	

Zur Behandlung des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms wurde bislang eine Androgendeprivation empfohlen, und erst im kastrationsresistenten Stadium eine Chemotherapie. Docetaxel, das in der Kastrationsresistenz verbesserte Überlebensraten zeigt, wurde nun erstmals auch als Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Androgendeprivation im hormonsensitiven Stadium geprüft. Zwei neue Studien, CHAARTED [737] und STAMPEDE [738], zeigten einen bedeutsamen Überlebensvorteil bei früher Chemotherapie ab Beginn der Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs. Diese Ergebnisse legen nahe, die Indikation zur Chemotherapie bei Männern in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), anders als bislang Standard, bereits in der hormonsensitiven Situation begleitend zur Androgendeprivation zu stellen (Docetaxel ist zugelassen für hormonrefraktäres metastasiertes Prostatakarzinom). Eine alternative Option stellt die Kombinationstherapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) dar. In zwei Studien, LATITUDE [739] und STAMPEDE [740] wurde ebenfalls ein Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom gezeigt. Es wird darauf hingewiesen, dass es sich derzeit (Stand: Juni 2017) um eine Off-Label-Therapie handelt.

736. Gravis, G., et al., Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 149-158.

737. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46

738. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de BJ, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77

739. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De PP, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):352-60

740. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):338-51

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	spezifiziert 2018
Empfehlungsgrad A	Bestandteil der Aufklärung über eine alleinige Androgendeprivation oder eine Kombinationstherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein: <ul style="list-style-type: none"> - der palliative Charakter der Therapie; - Einfluss auf die Lebensqualität; - die unerwünschten Wirkungen. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [686-688, 691, 692]	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

Die Empfehlung zur Aufklärung steht vor dem Hintergrund der informierten Entscheidung, wie sie guter klinischer Praxis sowie den Anforderungen des Patientenrechte-Gesetzes entspricht. Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von Hormontherapie und ggf. kombinierter Chemotherapie sollen dem Patienten vermittelt werden.

686. Iversen, P., et al., Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40(6): p. 441-452

687. Studer, U.E., et al., Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J. Clin. Oncol*, 2006. 24(12): p. 1868-1876

688. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, Immediate versus deferred-treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br. J. Urol.* 1997. 79(2): p. 235-246

691. Boustead, G. and S.J. Edwards, Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 2007. 99(6): p. 1383-1389.

692. Wilt, T.J., et al., Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane. Database. Syst. Rev.* 2001(4): p. CD003506.

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2018
Empfehlungsgrad B	Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (plus Prednison / Prednisolon) empfohlen werden.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [736-740]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zur Einschätzung der Effektivität einer Kombinationstherapie von Docetaxel und Androgendeprivation wurden drei methodisch hochwertige randomisierte klinische Studien sowie eine methodisch hochwertige Metaanalyse [745] identifiziert. In zwei von drei Studien, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger Androgendeprivation untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [737; 738], die Unterschiede der Ergebnisse einer dritten Studie (62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [736]. Das progressionsfreie Überleben bzw. Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumormass durch (in beiden Studien definiert als 'visceral metastases or ≥ 4 bone lesions with ≥ 1 beyond vertebral bodies and pelvis', bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Ergebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht vor und kommt dennoch zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. Die Leitliniengruppe adressiert diese Subgruppe in der Empfehlung daher nicht explizit, spricht aber eine abgeschwächte Empfehlung (sollte) aus. In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischer gegenüber asymptomatischer Patienten durchgeführt. Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien der Studien und prognostisch günstigen Faktoren wie einem medianen Alter von 63,5-65 Jahren und den in allen Studien beobachteten vermehrten Grad 3-5 Toxizitäten im jeweiligen Docetaxel-Arm wird die Empfehlung für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit ECOG-Werten von 0 oder 1 ausgesprochen.

Zur Kombinationstherapie von Abirateron und Androgendeprivation liegen Daten aus zwei methodisch hochwertigen randomisierten klinischen Studien vor [739; 740]. Während in der STAMPEDE-Studie – ähnlich wie bereits im Docetaxel-Arm – auch im Abirateron-Arm kein Unterschied in der Gruppe der metastasierten Patienten bezüglich der Metastasenlast gemacht wurde, durften in die LATITUDE-Studie ausschließlich Patienten mit hohem Risikoprofil bei neu diagnostizierter Erkrankung eingeschlossen werden (mindestens zwei von drei Risikofaktoren: Gleason Score von 8 oder höher, mindestens drei Knochenmetastasen, viszerale Metastasen). Zum Gesamtüberleben werden sehr ähnliche, statistisch signifikante *hazard ratios* von 0,62 (95% KI 0,51-0,76) und 0,63 (95% KI 0,52-0,76), jeweils für die gesamte Studienpopulation, berichtet. Stärker ausgeprägt waren die Unterschiede zwischen den Therapie- und Placebo-Gruppen hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben bzw. *failure-free survival* mit Differenzen von 13,9 bzw. 18,2 Monaten. Die Raten an Nebenwirkungen waren dagegen zumeist höher in den Kombinationstherapie-Gruppen verglichen mit alleiniger Androgendeprivation. Während die STAMPEDE-Studie nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) umfasst, durften in die LATITUDE-Studie auch Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen werden (Anteil an der Studienpopulation unklar). Da die Nachbeobachtungszeit jedoch kürzer war als in der STAMPEDE-Studie, die Therapie aber wiederum über mehrere Jahre gegeben wird und die kumulative Toxizität nicht abzuschätzen ist, spricht die Leitliniengruppe auch für die Kombinationstherapie mit Abirateron nur für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine „sollte“-Empfehlung aus.

Da die Therapie mit Abirateron in den vorliegenden Studien langfristig (bis zum Pro-gress) gegeben wurde und es sich im Vergleich zu Docetaxel um ein patentgeschütztes Medikament handelt, sind die wirtschaftlichen Folgen eines breiten Einsatzes in dieser Indikation bislang noch nicht abzusehen.

Für beide Varianten der Kombinationstherapie herrscht Unsicherheit in der Frage, welche Wirksamkeit eine spätere Sequenztherapie im kastrationsresistenten Stadium hat.

736. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Theodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzebec P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El KC, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58

737. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46

738. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de BJ, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77

739. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De PP, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):352-60

740. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine* 2017;377(4):338-51

745. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Tierney JF. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17(2):243-56

7.20	Konsensbasiertes Statement / Empfehlung	neu 2018
EK	Derzeit ist unklar, welche Patientengruppen von welcher Kombinationstherapie den größeren Nutzen haben.	
EK	Die Therapieentscheidung soll abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden.	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

Zu den Vorteilen der einen oder der anderen Variante der Kombinationstherapie für spezifische Patientengruppen kann derzeit noch keine Aussage getroffen werden. In der mehrarmigen STAMPEDE-Studie gab es zwar einen Docetaxel- und einen Abirateron-Arm, und es wurde ein stärkerer Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter Abirateron als unter Docetaxel berichtet, jedoch nicht im direkten Vergleich. Einerseits wurde in den Studien ein günstigeres Nebenwirkungsprofil von Abirateron beobachtet, andererseits ist die Therapiedauer länger und für Risikopatienten ist die ebenfalls langfristige Gabe von Glucocorticoiden zu bedenken. Daher soll die Wahl der Therapie bei entsprechender Indikation unter Berücksichtigung der Patientenpräferenzen, möglicher Nebenwirkungen sowie dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil getroffen werden.

7.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden.	
O	b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen.	
O	c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen.	
B	d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt.	
O	e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden.	
Level of Evidence a-c: 1++ d-e: 1(+)	Literatur: [686-688, 691, 692] Literatur: [36, 686, 687, 692] Literatur: [94, 99, 173, 741] d. und e. Literatur: [742-744]	
	Gesamtabstimmung: 100 %	

a) Eine sofortige hormonablative Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [692]. Wie im Kapitel 6.7 „Primäre hormonablative Therapie und Watchful Waiting“ beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom ausgeführt, sind die Ergebnisse jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen metastasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonablativen Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkrankung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [695].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Ansprechens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufolge wurden sowohl in der methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001 [692] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [36, 695] sowie in der vorliegenden Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschrittenen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablative Therapie beim nichtmetastasierten Prostatakarzinom. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD eingesetzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [692] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [697] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [686] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [687] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Absenkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Februar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinom zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogtherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [36].

c) Die PCTCG-Metaanalyse [741] mit überwiegend metastasierten Patienten weist einen nicht signifikanten etwa zweiprozentigen Vorteil im Fünf-Jahres-Überleben für Patienten mit maximaler Androgenblockade nach. Eine Subgruppenanalyse der maximalen Androgenblockade mit Nilutamid oder Flutamid ergibt einen

signifikanten Fünf-Jahres-Überlebensvorteil zu Gunsten der maximalen Blockade von 3 %. Demgegenüber ist die kombinierte Gabe mit Cyproteronacetat signifikant schlechter als die einfache AD. Insgesamt fiel ein nichtsignifikanter Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der maximalen AD auf. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte AD bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen alle drei Quell-Leitlinien [94, 99, 173] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Die ASCO-Leitlinie [36] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD („should be considered“) und begründet dies durch einen methodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrachtenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [746]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [747]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

d) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [742, 743], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender Androgendeprivation zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [744], hatte als Einschlusskriterium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/ml. Für Patienten mit höheren Werten nach der ADT-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer intermittierenden ADT vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.

e) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder Krebs-spezifischem Überleben sowie der Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit belegen. Allerdings zeigt die Hussain-Studie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil von median 5,8 vs. 5,1 Jahren für die kontinuierliche ADT bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden. Die 2016 aktualisierte EAU-Leitlinie [748] spricht ebenfalls eine kann-Empfehlung zur intermittierenden Therapie nach entsprechender Induktionsphase bei metastasierten Patienten aus.

36. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL, III, Bennett CL, Scher HI. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-605
94. Heidenreich A, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Joniau S, Matveev V, Schmid HP, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.
99. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008
173. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.
686. Iversen, P., et al., Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40(6): p. 441-452
687. Studer, U.E., et al., Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J. Clin. Oncol*, 2006. 24(12): p. 1868-1876
688. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group, Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br. J. Urol*, 1997. 79(2): p. 235-246.
691. Boustead, G. and S.J. Edwards, Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*, 2007. 99(6): p. 1383-1389.
692. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506
695. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL, Jr., Bennett CL, Scher HI. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2927-41
697. Byar, D.P. and D.K. Corle, Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCl. Monogr*, 1988(7): p. 165-170.
741. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8
742. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemiit M, Vigneault E, Fradet V, Turgeon AF. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1261-9

743. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(16):2029-36
744. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga SS, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM, Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;368(14):1314-25
746. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(9):1177-82
747. Usami M, Akaza H, Arai Y, Hirano Y, Kagawa S, Kanetake H, Naito S, Sumiyoshi Y, Takimoto Y, Terai A, Yoshida H, Ohashi Y. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):194-201
748. European Association of Urology (EAU), et al., EAU guidelines on prostate cancer: 6. Disease Management. 2016, EAU: Arnhem.

Pentheroudakis G, 2019 [8].

European Society for Medical Oncology (ESMO)

Recent eUpdates to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma, Cancer of the Pancreas, Soft Tissue and Visceral Sarcomas, Cancer of the Prostate and Gastric Cancer.

Siehe auch: Parker C et al., 2015 [7]

Fragestellung

Nicht berichtet

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update des Abschnittes „Management of advanced/metastatic disease“ der ESMO Guideline „Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“ [7]

- Repräsentativität des Gremiums unklar;
- Interessenkonflikte der Autoren dargelegt, finanzielle Unabhängigkeit unklar;
- Eine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar;
- Empfehlungen des Leitlinienupdates sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe zur Recherche und den recherchierten Datenbanken.

LoE/ GoR

Table 1. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America—United States Public Health Coding System ^a [4])	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
II	Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (low methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies of case-control studies
V	Studies without control group, case reports, experts opinions
Grades of recommendation	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk of the disadvantages (adverse events, costs, ...) optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

^aBy permission of the Infectious Diseases Society of America.

Sonstige methodische Hinweise:

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, hinsichtlich der Fragestellung zur Radiotherapie für Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem Prostatakrebs mit niedriger Krankheitslast, wird die LL ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

- In *patients with newly diagnosed low-burden metastatic prostate cancer*, prostate radiotherapy is recommended in addition to standard systemic treatment as one treatment option [I, A].

Hintergrundtext:

Two phase III trials have studied the addition of prostate RT to standard systemic treatment in men with newly diagnosed metastatic disease [12, 13]. The STAMPEDE trial included > 2000 patients and showed that RT to the prostate did not improve overall survival (OS) for unselected patients [1]. However, a pre-specified subgroup analysis showed that RT did improve OS (from 73% to 81% at 3 years) in those with a low metastatic burden (defined according to the CHARTED criteria). The HORRAD trial included 432 patients and the results were consistent with STAMPEDE: there was no OS benefit in unselected patients [2]*. In both trials, standard systemic treatment was androgen deprivation therapy (ADT) alone for the majority of patients. Meta-analysis of these two trials found that prostate RT improved 3-year overall survival (OS) by 7% for men with less than five metastases on baseline bone scan [14].

*der farblich markierte Bereich ist ausschließlich online verfügbar

Referenzen:

- 1 und 12. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2353–2366.
- 2 und 13. Boeve´ LMS, Hulshof M, Vis AN et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019; 75: 410–418.
14. Burdett S, Boeve´ LM, Ingleby FC et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019 Feb 27 [epub ahead of print], doi:10.1016/j.eururo.2019.02.003.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, July 2019)
am 07.10.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Prostatic Neoplasms"]
2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR malignan*):ti,ab,kw
3	(#1 OR #2)
4	#3 AND (advanced OR metastat* OR metastas* OR recurren* OR relaps*):ti,ab,kw
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.10.2019

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms/th[majr]
2	(prostate[tiab]) OR prostatic[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	(#3) AND (treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab] OR "chemo-hormonal"[tiab] OR hormon*[tiab] OR radiotherap*[tiab] OR posttreatment*[tiab] OR brachytherap*[tiab] OR cryotherap*[tiab])
5	#1 OR #4
6	"high risk"[tiab] OR "very high risk"[tiab]
7	((advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab])
8	(#6 OR #7) AND #5
9	(#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR

	database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
10	((#9) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.10.2019

#	Suchfrage
1	prostatic neoplasms[majr]
2	prostate[tiab] OR prostatic[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesions*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	#1 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(((#5) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Prostate cancer; Version 6 [online]. 03.2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 07.09.2018]. (Clinical Practice Guideline; Band GU-004). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>.
2. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Evidenztabellen zur S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Vers. 5.0 [online]. AWMF-Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Evidenztabellen_5.0.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 07. Juni 2018 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1 [online]. AWMF Registernummer 043-022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 07.10.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
5. **Morris MJ, Rumble RB, Basch E, Hotte SJ, Loblaw A, Rathkopf D, et al.** Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2018;36(15):1521-1539.
6. **Mottet N, Van den Bergh R, Biers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al.** Prostate cancer [online]. Aarnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2019. [Zugriff: 07.10.2019]. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. **Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A.** Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26 Suppl 5:v69-77.
8. **Pentheroudakis G.** Recent eUpdates to the ESMO Clinical Practice Guidelines on Hepatocellular Carcinoma, Cancer of the Pancreas, Soft Tissue and Visceral Sarcomas, Cancer of the Prostate and Gastric Cancer. Ann Oncol 2019.
9. **Team NGU.** National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Prostate cancer: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2019.