



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

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

Apalutamid

Vom 1. August 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B.	Bewertungsverfahren.....	33
1.	Bewertungsgrundlagen	33
2.	Bewertungsentscheidung.....	33
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2	Nutzenbewertung	33
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	33
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	33
2.2.4	Therapiekosten	33
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	42
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	42

5.2	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	106
5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	112
5.4	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	117
5.5	Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Urologen e.V.....	127
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzeschaft (AkdÄ)	131
5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 163	
5.8	Stellungnahme der DGHO & DGU	171
D.	Anlagen	190
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	190
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	213

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Apalutamid ist der 1. Februar 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2019 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

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.
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. Neben Apalutamid sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Enzalutamid (Antiandrogene); Degarelix (GnRH-Antagonist); Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Estramustin (Zytostatikum).

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

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms können prinzipiell eine Strahlentherapie und eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine perkutane Strahlentherapie für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht in Frage kommt. Dies gilt gleichermaßen für die operative Therapie, weshalb die genannten nicht-medikamentösen Behandlungen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.

zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Enzalutamid vor (Beschluss vom 16. Mai 2019).

Als nicht-medikamentöse Behandlungen sind sowohl die Methode der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als auch die Methode der Protonentherapie beim Prostatakarzinom in der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch den G-BA. Beide Bewertungsverfahren sind derzeit ausgesetzt (Beschluss vom 17. Dezember 2009 / Beschluss vom 19. Juni 2008).

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

Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation sehr limitiert. Es wurden weder relevante Cochrane Reviews noch relevante systematische Reviews identifiziert. Die Datenlage zur Frage, ob in der vorliegenden Therapiesituation die medikamentöse Androgendeprivation unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien überwiegend ein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der Androgenentzugstherapie empfohlen.

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation konnte in der Nutzenbewertung zu Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) festgestellt werden (Beschluss vom 16. Mai 2019). Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz hat der G-BA zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apalutamid wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Zulassungsstudie SPARTAN für das vorliegende Anwendungsgebiet von Apalutamid vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie.

In die Studie wurden insgesamt 1207 Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1, entweder in den Apalutamid-Arm oder den Studienarm mit beobachtendem Abwarten (Placebo) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiectomie vorlag. Das Vorliegen eines hohen Risikos für die Entwicklung von Metastasen war definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt, zu einem Großteil aus Europa (50 %) und das Prostatakarzinom war im Median bereits etwa 8 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert. Bei ca. 97 % der Patienten wurde die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels einer Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten umgesetzt. Knapp 6 % der Patienten hatten eine vorherige Orchiectomie.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, symptomatische Progression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Patienten wurden bis zur dokumentierten radiographischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts erhielten 21,7 % der Patienten im Apalutamidarm und 55,4 % der Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Abirateronacetat (71,4 % bzw. 72,5 %; bezogen auf Patienten die eine Folgetherapie erhalten haben) und Enzalutamid (11,4 % bzw. 12,6 %; bezogen auf Patienten die eine Folgetherapie erhalten haben).

Die Nachbeobachtung erfolgte für die Endpunkte Gesamtüberleben und symptomatische Progression alle vier Monate bis zum Tod, Lost- to Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung. Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde alle vier Monate bis maximal zwölf Monate nach Eintritt eines Progressionsereignisses nachbeobachtet. Für Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen betrug die Nachbeobachtungszeit bis zu 28 Tage nach Behandlungsende.

Die derzeit noch laufende Studie begann im September 2013 und wird an 234 Zentren in insgesamt 26 Ländern durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse der Studie SPARTAN für den ersten a priori geplanten Datenschnitt vom 19. Mai 2017 vor. Nach diesem Datenschnitt wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Apalutamidarm erlaubt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein zweiter Datenschnitt zur Studie SPARTAN eingereicht. Bei diesem nicht a priori geplanten Datenschnitt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass er in Unkenntnis der Ergebnisse erstellt wurde. In seiner Stellungnahme gibt der pharmazeutische Unternehmer an, der nachgereichte Datenschnitt habe am 3. April 2019 stattgefunden und würde Daten bis einschließlich des Clinical Cut-offs vom 1. Februar 2019 umfassen. Weiterhin sei der

Datenschnitt nach einer formellen Anpassung des Studienprotokolls am 3. März 2019 und des Statistischen Analyseplans am 4. März 2019 erfolgt. Unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der Datenschnitt tatsächlich erfolgte, da vom pharmazeutischen Unternehmer die Begriffe Datenschnitt und Clinical Cut-off nicht synonym verwendet werden. Da der pharmazeutische Unternehmer jedoch in der Stellungnahme auch für den ersten Datenschnitt das Datum 19. Mai 2017 als Clinical Cut-off und in der mündlichen Anhörung das Datum 3. April 2019 als Database Lock (entspricht dem Datenbankschluss) bezeichnet, ist davon auszugehen, dass das Datum des nachgereichten Datenschnitts der 1. Februar 2019 ist und es sich bei dem Datum 3. April 2019 um den Datenbankschluss handelt. Dem angepassten Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan nach, sollte dieser zweite Datenschnitt nach dem Eintreten von 65 % der für die finale Analyse des Gesamtüberlebens geplanten Anzahl an Ereignissen erfolgen. Die Rationale für dieses Kriterium, aus dem sich das Datum für den 2. Datenschnitt ergibt (1. Februar 2019), geht weder aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers noch aus der mündlichen Anhörung hervor. Das Studienprotokoll und der Statistische Analyseplan wurden zudem erst nach diesem Datum angepasst.

Weiterhin wurde die Studie SPARTAN, wie zuvor beschrieben, nach dem ersten Datenschnitt vom 19. Mai 2017 am 22. Juli 2017 entblindet. Patienten, die noch im Placeboarm unter Behandlung waren, konnten daraufhin zu einer Behandlung mit Apalutamid wechseln. Diesen Therapiewechsel vollzogen nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die verbliebenen 76 Patienten (19 %). Den Studienunterlagen zufolge waren zum ersten Datenschnitt im Placeboarm noch 119 Patienten unter Behandlung. Aus der Differenz ergeben sich 43 weitere Patienten, zu denen keine Informationen vorliegen.

Aus Sicht des G-BA bestehen für diesen zweiten Datenschnitt somit bedeutende Unsicherheiten. So kann insbesondere nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die Durchführung des Datenschnittes ergebnisgesteuert erfolgt ist. Die Nutzenbewertung wird somit auf Basis des ersten, präspezifizierten Datenschnittes vom 19. Mai 2017 durchgeführt, der auch der Zulassung zu Grunde lag.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 19. Mai 2017 verstarben insgesamt 104 Patienten, 62 im Interventionsarm und 42 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 7,9 % bzw. 10,5 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR): 0,70; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,47; 1,04]; p-Wert 0,076).

Morbidität

Metastasenfreies Überleben (MFS)

Der Endpunkt MFS war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase oder bis zum Tod.

Das MFS war in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 24,81 Monate im Median verlängert (40,51 vs. 15,70 Monate im Median; HR: 0,30 [95%-KI: 0,24; 0,36]; $p < 0,0001$;

Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie SPARTAN über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.

Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Apalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert.

Inwieweit sich das unter Apalutamid verlängerte metastasenfremde Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.

Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.

Zu der Fragestellung, ob das MFS als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom.

Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden

Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendepression zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendepression regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie SPARTAN nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Symptomatische Progression

Der in der Studie SPARTAN erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische Progression betrachtet, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation, folgende Komponenten:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens),
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie sowie
- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische Progression, bei dem sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten zeigt, wird daher als patientenrelevant erachtet.

Die vorliegende Operationalisierung der Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ bedingt jedoch, dass Ereignisse der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik nur dann Eingang in den Endpunkt finden, wenn infolge des Ereignisses eine neue systemische Krebstherapie initiiert wird. Vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des in der Regel guten Allgemeinzustands der Patienten, kann der Ansatz, hinsichtlich von Ereignissen der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome eine Relevanzschwelle zu definieren, prinzipiell nachvollzogen werden. Jedoch werden somit Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die derartige Ereignisse erfahren, ohne dass die Notwendigkeit zu einem Wechsel der systemischen Therapie gegeben ist, weil sie ggf. mit supportiven, symptomlindernden Maßnahmen weiter behandelt werden, nicht systematisch erfasst. Wie groß der Anteil der aufgrund der gewählten Operationalisierung nicht erfassten Ereignisse ist und welchen

Einfluss dieser insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten bei dieser Komponente (4,3 % vs. 7,0 %) auf den Effektschätzer des kombinierten Endpunkts hat, bleibt abschließend unklar.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung mit dem Ergebnis zum Zyklus 13 (entspricht etwa einem Jahr nach Behandlungsbeginn) herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der MID für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung.

Fazit

Zusammenfassend lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse zur Morbidität valide Schlussfolgerungen zu. Hierbei zeigt sich lediglich für den Endpunkt symptomatische Progression ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid. Auf Basis der vorliegenden Daten wird dieser Effekt als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung bei der krankheitsbedingten Symptomatik gewertet.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SPARTAN von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie SPARTAN haben ca. 97 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 93 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie SPARTAN haben ca. 25 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 23 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie SPARTAN haben ca. 46 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 34 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Therapieabbruch wegen UE

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bei Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs). Demgegenüber liegen statistisch signifikante Nachteile für Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bezüglich Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE), Arthralgie (PT, UE), Hypothyreose (PT, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE) vor.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, liegen aus der Studie SPARTAN Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Weitere Daten zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Apalutamid nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hierbei zeigt sich lediglich für den Endpunkt symptomatische Progression ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid. Dieser Effekt wird auf Basis der vorliegenden Daten als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Bezüglich des Endpunkts

„Metastasenfreies Überleben“ bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Ebenso erlauben die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Apalutamid, insbesondere da wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie nicht vorliegen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Apalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch in einer Abwägungsentscheidung keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens haben.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt symptomatische Progression einen geringen Zusatznutzen für Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie SPARTAN. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben und Therapieabbrüche wegen UE als niedrig eingestuft. Bewertungsrelevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit zum Endpunkt symptomatische Progression ergeben sich aus den geringen Ereignisraten in Verbindung mit den zuvor beschriebenen Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass, wie auch von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgetragen, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend beurteilt werden kann. So liegen keine Informationen hinsichtlich der Umstände zur Einleitung einer Androgendprivationstherapie vor, die eine abschließende Beurteilung der Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext erlauben würden.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit als einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Apalutamid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie SPARTAN zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts wenig aussagekräftig. Hinsichtlich des mit der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten zweiten Datenschnitts bestehen, wie zuvor dargelegt, bedeutende Unsicherheiten, sodass dieser nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden zeitnah eine aussagekräftigere Datenlage zum Gesamtüberleben, aber auch zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Der a priori geplante finale Datenschnitt der Studie SPARTAN scheint dazu weniger geeignet, da aufgrund des nach dem ersten Datenschnitt erlaubten Behandlungswechsels von Placebo zu Apalutamid dann von einer hohen Ergebnisverzerrung ausgegangen werden kann.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der Studie SPATRAN zum 1. Dezember 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vollständig abbilden.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Mai 2020 als angemessen.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Apalutamid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Apalutamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Apalutamid aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs Apalutamid mit dem Anwendungsgebiet:

„Erleada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie SPARTAN vor, in der Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten verglichen wurde. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiectomie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Weitere Daten zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hinsichtlich der Endpunkte „Metastatenfreies Überleben“ und „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ bestehen derart gravierende Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse, dass sie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden bzw. sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Lediglich für den Endpunkt symptomatische Progression liegt ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid vor. Auf Basis der vorliegenden Daten wird dieser Effekt als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Apalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch in einer Abwägungsentscheidung keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens haben.

Der Beschluss ist insbesondere aufgrund der noch wenig aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben bis zum 15. Mai 2020 befristet.

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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen basieren im Wesentlichen auf einer Datenbankabfrage des UroCloud-Registers² aus dem Jahr 2018.

Hierbei lassen sich zum einen nicht alle Abfrageschritte detailliert nachvollziehen, zum anderen bleibt unklar, ob die im Register vorliegende Datenbasis, vor dem Hintergrund eines hohen Anteils an Patienten mit unbekanntem Risikoprofil sowie einer hohen Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten in der Datenbasis, ausreichend repräsentativ den Anteil von Patienten mit nicht metastasierten Hochrisiko-Prostatakarzinom abbildet. Weiterhin führt die vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Herleitung vorgenommene ausschließliche Betrachtung von Patienten die innerhalb eines Jahres in das nicht metastasierte, kastrationsresistente Stadium übergehen zu einer Unterschätzung, da somit Patienten, die länger als ein Jahr in diesem Krankheitsstadium verweilen, unberücksichtigt bleiben. Letztlich kann auch die, für die Ermittlung der im Dossier angegebenen Obergrenze, getroffene Annahme eines pro Jahr zusätzlich erkrankten Patienten innerhalb des UroCloud-Registers nicht nachvollzogen werden.

Um angesichts dieser gravierenden Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus dem Beschluss zu Enzalutamid vom 16. Mai 2019 übernommen.

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: 10. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll nur 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.

² <https://www.urocloud.de>

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: 15. Juli 2019).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

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
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365	1460 x 60 mg
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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

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 (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	112 FTA	4.143,81 €	1,77 €	233,38 €	3.908,66 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Leuprorelin 11,25 mg 3- Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	563,58 €	1,77 €	30,59 €	531,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg 3- Monatsimplant	2 FER	1027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3- Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin 11,25 mg 3- Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	563,58 €	1,77 €	30,59 €	531,22 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtablette, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

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.

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 9. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Apalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Januar 2019 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 29. April 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juni 2019 statt.

Mit Schreiben vom 12. Juni 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Juli 2019 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 23. Juli 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Juni 2019 3. Juli 2019 17. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	1. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	----------------	---

Berlin, den 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



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

Vom 1. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 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 18. April 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Apalutamid wie folgt ergänzt:

Apalutamid

Beschluss vom: 1. August 2019

In Kraft getreten am: 1. August 2019

BAnz AT 27. 08 2019 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Januar 2019):

Erleada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Studie SPARTAN: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Mortalität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben	806	n. e. 62 (7,7)	401	39,03 [39,03; n. b.] 42 (10,5)	0,70 [0,47; 1,04] 0,076

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-09) und dem Addendum (A19-51) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metastasenfreies Überleben (MFS)⁴					
	806	40,51 [29,70; 40,51] 209 (25,9)	401	15,70 [14,55; 18,40] 210 (52,4)	0,30 [0,24; 0,36] < 0,0001 AD = 24,81 Monate
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie²					
	806	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (5,7)	401	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (11,0)	0,44 [0,29; 0,66] < 0,0001
Symptomatische Progression					
	806	n. e. 64 (7,9)	401	n. e. [36,83; n. b.] 63 (15,7)	0,45 [0,32; 0,63] < 0,001
Endpunktkomponente: skelettbezogene Ereignisse ^b	806	n. e. 25 (3,1)	401	n. e. 18 (4,5)	0,62 [0,34; 1,14] 0,127
Endpunktkomponente: Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome ^c	806	n. e. 35 (4,3)	401	n. e. [36,83; n. b.] 28 (7,0)	0,56 [0,34; 0,92] 0,022
Endpunktkomponente: klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression ^d	806	n. e. 18 (2,2)	401	n. e. 24 (6,0)	0,34 [0,18; 0,62] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
MID 7 ^e	806	10,02 [7,43; 14,85] 432 (53,6)	401	11,30 [6,47; 18,50] 198 (49,4)	0,96 [0,81; 1,14] 0,618
MID 10 ^f	806	14,69 [9,96; 23,95] 408 (50,6)	401	14,85 [9,27; 18,60] 188 (46,9)	0,93 [0,78; 1,11] 0,428

⁴ Dossier Apalutamid Modul 4A vom 21. Januar 2019

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung bis Zyklus 13 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung bis Zyklus 13 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
	k. A.	76,17 (17,31) 0,44 (0,55)	k. A.	76,81 (16,88) -0,60 (0,88)	1,04 [k. A.] 0,315

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P Gesamtscore^f					
	806	6,60 [5,55; 7,92] 498 (61,8)	401	8,38 [6,47; 12,91] 222 (55,4)	1,06 [0,90; 1,25] 0,465
FACT-P Subskalen (ergänzend dargestellt)^g					
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	806	3,84 [3,71; 4,70] 575 (71,3)	401	3,78 [2,86; 4,80] 266 (66,3)	0,98 [0,84; 1,14]
physisches Wohlbefinden (PWB)	806	6,57 [5,55; 8,38] 488 (60,5)	401	7,43 [5,59; 11,10] 222 (55,4)	1,02 [0,87; 1,20]
soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)	806	7,46 [5,59; 11,07] 437 (54,2)	401	4,90 [3,84; 8,38] 218 (54,4)	0,88 [0,75; 1,04]
emotionales Wohlbefinden (EWB)	806	12,98 [10,87; 18,43] 411 (51,0)	401	14,75 [10,61; n. b.] 176 (43,9)	1,08 [0,90; 1,29]
funktionales Wohlbefinden (FWB)	806	4,63 [3,78; 5,59] 522 (64,8)	401	6,51 [4,70; 9,26] 224 (55,9)	1,17 [1,00; 1,37]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	803	0,56 [0,46; 0,72] 775 (96,5)	398	0,76 [0,53; 0,92] 371 (93,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	803	n. e. 204 (25,4)	398	35,25 [25,96; n. b.] 93 (23,4)	0,80 [0,62; 1,03] 0,081
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	803	22,44 [17,68; 26,18] 366 (45,6)	398	24,15 [18,53; 30,00] 137 (34,4)	1,13 [0,92; 1,37] 0,246
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	803	n. e. 85 (10,6)	398	36,83 [36,83; n. b.] 28 (7,0)	1,33 [0,87; 2,04] 0,193
Spezifische unerwünschte Ereignisse^h					
Arthralgie (PT, UE)	803	n. e. 126 (15,7) ⁱ	398	n. e. 30 (7,5)	1,80 [1,21; 2,69] 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	803	n. e. 50 (6,2)	398	n. e. 1 (0,3)	23,48 [3,24; 170,03] 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	803	n. e. 288 (35,9)	398	n. e. [26,28; n. b.] 90 (22,6)	1,53 [1,21; 1,94] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE)	803	n. e. 38 (4,7)	398	n. e. 39 (9,8)	0,37 [0,23; 0,58] < 0,001
Hypothyreose (PT, UE)	803	n. e. 49 (6,1)	398	n. e. 5 (1,3)	4,09 [1,63; 10,30] 0,003
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC,	803	n. e. 18 (2,2)	398	n. e. 1 (0,3)	7,79 [1,04; 58,49] 0,046

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
schwere UE)					
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	803	n. e. 41 (5,1)	398	n. e. 5 (1,3)	3,05 [1,20; 7,75] 0,019

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens

^c Mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie

^d Mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie

^e Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte

^f Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

^g Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte

^h Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

ⁱ Laut Studienbericht hatten 128 (15,9 %) der Patienten im Apalutamid-Arm mindestens 1 Ereignis.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; vs. = versus; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

ca. 810 – 1180 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: 10. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll nur 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:

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	50.952,18 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.124,88 €
Gesamt:	52.235,68 € - 53.077,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.124,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2020 befristet.

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

Berlin, den 1. August 2019

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**

Vom 1. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 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 18. April 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Apalutamid wie folgt ergänzt:

Apalutamid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Januar 2019):

Erléada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Studie SPARTAN: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Mortalität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben	806	n. e. 62 (7,7)	401	39,03 [39,03; n. b.] 42 (10,5)	0,70 [0,47; 1,04] 0,076

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-09) und dem Addendum (A19-51) sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metastasenfreies Überleben (MFS)²					
	806	40,51 [29,70; 40,51] 209 (25,9)	401	15,70 [14,55; 18,40] 210 (52,4)	0,30 [0,24; 0,36] < 0,0001 AD = 24,81 Monate
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie²					
	806	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (5,7)	401	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (11,0)	0,44 [0,29; 0,66] < 0,0001
Symptomatische Progression					
	806	n. e. 64 (7,9)	401	n. e. [36,83; n. b.] 63 (15,7)	0,45 [0,32; 0,63] < 0,001
Endpunktkomponente: skelettbezogene Ereignisse ^b	806	n. e. 25 (3,1)	401	n. e. 18 (4,5)	0,62 [0,34; 1,14] 0,127
Endpunktkomponente: Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome ^c	806	n. e. 35 (4,3)	401	n. e. [36,83; n. b.] 28 (7,0)	0,56 [0,34; 0,92] 0,022
Endpunktkomponente: klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression ^d	806	n. e. 18 (2,2)	401	n. e. 24 (6,0)	0,34 [0,18; 0,62] < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
MID 7 ^e	806	10,02 [7,43; 14,85] 432 (53,6)	401	11,30 [6,47; 18,50] 198 (49,4)	0,96 [0,81; 1,14] 0,618
MID 10 ^f	806	14,69 [9,96; 23,95] 408 (50,6)	401	14,85 [9,27; 18,60] 188 (46,9)	0,93 [0,78; 1,11] 0,428
Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung bis Zyklus 13 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung bis Zyklus 13 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
	k. A.	76,17 (17,31) 0,44 (0,55)	k. A.	76,81 (16,88) -0,60 (0,88)	1,04 [k. A.] 0,315

² Dossier Apalutamid Modul 4A vom 21. Januar 2019



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P Gesamtscore^f					
	806	6,60 [5,55; 7,92] 498 (61,8)	401	8,38 [6,47; 12,91] 222 (55,4)	1,06 [0,90; 1,25] 0,465
FACT-P Subskalen (ergänzend dargestellt)^g					
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	806	3,84 [3,71; 4,70] 575 (71,3)	401	3,78 [2,86; 4,80] 266 (66,3)	0,98 [0,84; 1,14]
physisches Wohlbefinden (PWB)	806	6,57 [5,55; 8,38] 488 (60,5)	401	7,43 [5,59; 11,10] 222 (55,4)	1,02 [0,87; 1,20]
soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)	806	7,46 [5,59; 11,07] 437 (54,2)	401	4,90 [3,84; 8,38] 218 (54,4)	0,88 [0,75; 1,04]
emotionales Wohlbefinden (EWB)	806	12,98 [10,87; 18,43] 411 (51,0)	401	14,75 [10,61; n. b.] 176 (43,9)	1,08 [0,90; 1,29]
funktionales Wohlbefinden (FWB)	806	4,63 [3,78; 5,59] 522 (64,8)	401	6,51 [4,70; 9,26] 224 (55,9)	1,17 [1,00; 1,37]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	803	0,56 [0,46; 0,72] 775 (96,5)	398	0,76 [0,53; 0,92] 371 (93,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	803	n. e. 204 (25,4)	398	35,25 [25,96; n. b.] 93 (23,4)	0,80 [0,62; 1,03] 0,081
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	803	22,44 [17,68; 26,18] 366 (45,6)	398	24,15 [18,53; 30,00] 137 (34,4)	1,13 [0,92; 1,37] 0,246
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	803	n. e. 85 (10,6)	398	36,83 [36,83; n. b.] 28 (7,0)	1,33 [0,87; 2,04] 0,193
Spezifische unerwünschte Ereignisse^h					
Arthralgie (PT, UE)	803	n. e. 126 (15,7) ⁱ	398	n. e. 30 (7,5)	1,80 [1,21; 2,69] 0,004



Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	803	n. e. 50 (6,2)	398	n. e. 1 (0,3)	23,48 [3,24; 170,03] 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	803	n. e. 288 (35,9)	398	n. e. [26,28; n. b.] 90 (22,6)	1,53 [1,21; 1,94] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE)	803	n. e. 38 (4,7)	398	n. e. 39 (9,8)	0,37 [0,23; 0,58] < 0,001
Hypothyreose (PT, UE)	803	n. e. 49 (6,1)	398	n. e. 5 (1,3)	4,09 [1,63; 10,30] 0,003
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE)	803	n. e. 18 (2,2)	398	n. e. 1 (0,3)	7,79 [1,04; 58,49] 0,046
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	803	n. e. 41 (5,1)	398	n. e. 5 (1,3)	3,05 [1,20; 7,75] 0,019

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- b Pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens
- c Mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie
- d Mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie
- e Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte
- f Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
- g Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte
- h Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.
- i Laut Studienbericht hatten 128 (15,9 %) der Patienten im Apalutamid-Arm mindestens 1 Ereignis.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimal important difference; MWD = Mittelwert-differenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; vs. = versus; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

ca. 810 bis 1 180 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: 10. Mai 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll nur 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:

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	50 952,18 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,50 € – 2 124,88 €
Gesamt:	52 235,68 € – 53 077,06 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,50 € – 2 124,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2019 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2020 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2019

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. Januar 2019 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. Mai 2019 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 11. Juli 2019 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 Patienten-gruppen"

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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437)

Modul 1

(PDF 499,7 kB)

Modul 2

(PDF 458,9 kB)

Modul 3

(PDF 1,0 MB)

Modul 4

(PDF 14,2 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,7 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Apalutamid (Erleada®)

Erleada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

Stand der Information: Januar 2018

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/437/>

02.05.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid - Gemeinsamer Bundesausschuss

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 02.05.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 980,9 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2019
 - Mündliche Anhörung: 11.06.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2019 **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 155,5 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 Ärztegesellschaften 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 **23.05.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Apalutamid - 2019-02-01-D-437*). 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 11.06.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2019 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: Anfang August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.06.2019 um 14:00 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	23.05.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	16.05.2019
MSD SHARP & DOHME GmbH	22.05.2019
Astellas Pharma GmbH	23.05.2019
Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.	23.05.2019
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.05.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2019
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie	23.05.2019

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	Ja
Eisele, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Tran, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frosien, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Garbe, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wolff, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GmbH						
Sahakyan, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hohnhorst, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH						
Brauner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Röseler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Bräutigam, Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Dr.						
Fetscher, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Miller, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.05.2019
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. Mai 2019 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 erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (HRM0CRPC).</p> <p>Hintergrund zum Erkrankungsstadium</p> <p>Das Erkrankungsstadium des HRM0CRPC beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, nicht-kurative, erkrankungskontrollierende Therapie mit entsprechender Zulassung versagt hat. In diesem Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen – als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität – und die Unterbindung von erkrankungsbedingten Symptomen und symptomatischen Komplikationen die wesentlichen Behandlungsziele. Damit einher geht die Zielsetzung der Therapie des Erhalts eines stabilen Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Eine aktive Erkrankungskontrolle mit Apalutamid trägt für die interventionsbedürftige Hochrisikopopulation wesentlich zum Erreichen der beschriebenen, patientenrelevanten Therapieziele bei. Janssen möchte die Möglichkeit ergreifen, durch diese Stellungnahme weitere relevante Nachweise einzureichen, welche die durch Apalutamid erreichte beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei Patienten mit HRM0CRPC demonstrieren:</p> <p>Einreichung eines zweiten Datenschnitts zur Zulassungsstudie</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SPARTAN</p> <ul style="list-style-type: none"> In Ergänzung zu dem im Nutzendossier präsentierten ersten Datenschnitt der Studie SPARTAN reicht Janssen mit dieser Stellungnahme aktuelle Analysen auf Basis eines zweiten Datenschnitts ein, welcher nach einer formellen Anpassung sowohl des Studienprotokolls (3. März 2019) [1] als auch des Statistischen Analyseplans (4. März 2019) [2] am 3. April 2019 erfolgte. <p>Weiterführend nimmt Janssen zu folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation HRM0CRPC</p> <ul style="list-style-type: none"> Janssen unterstreicht, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ist und im eingereichten Dossier der Zusatznutzen von Apalutamid und ADT gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch vom 10. Januar 2018 definierten zVT demonstriert wird [3]. <p>Quantifizierung des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression</p> <ul style="list-style-type: none"> Es wird erörtert, dass die Operationalisierung des <i>Endpunktes symptomatische Progression</i> geeignet ist, um für die in der Studie SPARTAN beobachteten Effekte eine Quantifizierung im Sinne eines Hinweises für einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten. <p>Geringerer Schaden für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege</p> <ul style="list-style-type: none"> Janssen untermauert die Einschätzung des IQWiG, dass der durch die 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mit Apalutamid und ADT erreichte bedeutsame Vorteil in der Verzögerung von schwerwiegenden bzw. schweren unerwünschten Ereignissen ein für die Betroffenen unbestreitbarer patientenrelevanter Zusatznutzen bedeutet, der bei der Gesamtbewertung des Zusatznutzenausmaßes zu berücksichtigen ist.</p> <p>Ereigniszeitanalyse zu SUE inklusive Todesfälle</p> <ul style="list-style-type: none"> Janssen präsentiert für den ersten Datenschnitt die Ereigniszeitanalyse der <i>SUE</i> inklusive Ereignisse, die zum Tod geführt haben. <p>Übertragbarkeit der Ergebnisse der Surrogatvalidierung für den Endpunkt <i>MFS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Es wird diskutiert, warum die vorgelegte Validierungsstudie geeignet ist, den Endpunkt <i>MFS</i> als validiertes Surrogat für das <i>Gesamtüberleben</i> im nicht-metastasierten Prostatakarzinom anzusehen. <p>Ergänzende Aufschlüsselung von Studienabbrüchen in der Studie SPARTAN</p> <ul style="list-style-type: none"> Janssen präsentiert die Anzahl der Patienten, welche die Studie SPARTAN aus jeglichen Gründen abgebrochen haben für den ersten und zweiten Datenschnitt. <p>Diskrepanz zwischen dargestellten Rücklaufquoten und der Auswertung des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) für den Endpunkt <i>EQ-5D VAS</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Es wird dargelegt, warum ein direkter Vergleich der tabellarischen Darstellung der Rücklaufquoten je Zyklus und der Anzahl an Patienten in der MMRM Auswertung je Zyklus nicht möglich ist und nicht mehr Patienten in die Analyse eingegangen sind als Fragebogen vorlagen. <p>Patientenrelevanz des Endpunktes <i>Zeit bis zur Initiierung einer</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zytotoxischen Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none">• Es werden Erläuterungen zur Patientenrelevanz einer Verlängerung der <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> vorgebracht, die nach Auffassung Janssens zeigen, dass dieser Endpunkt zur Herleitung des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im gegenständlichen Indikationsgebiet herangezogen werden sollte. <p>Relevanz der schmerzspezifische Subskala des <i>FACT-P</i> zur Bewertung des Zusatznutzens</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen legt ergänzende Nachweise vor, warum die schmerzspezifische Subskala des <i>FACT-P</i> geeignet ist, als unterstützende Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid berücksichtigt zu werden. <p>Ereigniszeitanalysen für UE von speziellem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none">• Mit Verweis auf das eingereichte Nutzendossier wird gezeigt, dass für alle <i>UE von speziellem Interesse</i> Ereigniszeitanalysen über jede Hauptkategorie der Verträglichkeit vorliegen. <p>Therapiekosten</p> <ul style="list-style-type: none">• Janssen begründet die im Dossier vorgenommene umfassende Aufstellung der Kosten für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien.	
<p>Zweiter Datenschnitt zur Studie SPARTAN</p> <p>In Ergänzung zu dem im Nutzendossier präsentierten ersten Datenschnitt der Studie SPARTAN, welcher Daten bis zum Clinical Cut Off 19. Mai 2017 umfasst, reicht Janssen mit dieser Stellungnahme aktuelle Analysen auf Basis eines zweiten Datenschnitts ein. Es sei darauf verwiesen, dass nach dem ersten Datenschnitt, der Empfehlung des IDMC folgend, die Studie SPARTAN am 22. Juli 2017 entblindet</p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein zweiter Datenschnitt zur Studie SPARTAN eingereicht. Bei diesem nicht a priori geplanten Datenschnitt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass er in Unkenntnis der Ergebnisse erstellt wurde. In seiner Stellungnahme gibt der pharmazeutische</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde. Zum Zeitpunkt des hier vorgelegten zweiten Datenschnittes haben die 76 noch verbliebenen Patienten (19%) des Kontrollarms ein Crossover zum Interventionsarm durchgeführt.</p> <p>Der zweite Datenschnitt erfolgte nach einer formellen Anpassung sowohl des Studienprotokolls (3. März 2019) [1] als auch des Statistischen Analyseplans (4. März 2019) [2]. Die Anpassung erfolgt vor dem Hintergrund der ausdrücklichen Hinweise innerhalb des europäischen Zulassungsverfahrens auf Relevanz von reifen Daten zum Gesamtüberleben. Der zweite Datenschnitt erfolgte am 3. April 2019 und umfasst Daten bis einschließlich des Clinical Cut Offs vom 1. Februar 2019.</p> <p>Während ursprünglich die nächste prä-spezifizierte sowie zugleich finale Analyse nach Eintritt von 427 Todesfällen vorgesehen war und diese vor dem Hintergrund der beobachteten Eventrate nicht vor Ende 2022 zu erwarten ist, wurde mit der nun formell ergänzten Interimsanalyse ein zusätzlicher Datenschnitt ermöglicht, nachdem 65% der erforderlichen OS-Events für die finale Analyse eingetreten sind. Die erforderliche Eventrate entspricht 278 Todesfällen. Zum Vergleich: Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts wurden über beide Studienarme insgesamt 104 Todesfälle berichtet.</p> <p>Janssen präsentiert mit dieser Stellungnahme Daten des zweiten Datenschnitts zu folgenden Endpunkten:</p> <p><u>Nutzenkategorie Mortalität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Gesamtüberleben (OS)</i> <p><u>Nutzenkategorie Morbidität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Symptomatische Progression</i> • <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> • <i>EQ-5D (VAS)</i> 	<p>Unternehmer an, der nachgereichte Datenschnitt habe am 3. April 2019 stattgefunden und würde Daten bis einschließlich des Clinical Cut-offs vom 1. Februar 2019 umfassen. Weiterhin sei der Datenschnitt nach einer formellen Anpassung des Studienprotokolls am 3. März 2019 und des Statistischen Analyseplans am 4. März 2019 erfolgt. Unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der Datenschnitt tatsächlich erfolgte, da vom pharmazeutischen Unternehmer die Begriffe Datenschnitt und Clinical Cut-off nicht synonym verwendet werden. Da der pharmazeutische Unternehmer jedoch in der Stellungnahme auch für den ersten Datenschnitt das Datum 19. Mai 2017 als Clinical Cut-off und in der mündlichen Anhörung das Datum 3. April 2019 als Database Lock (entspricht dem Datenbankschluss) bezeichnet, ist davon auszugehen, dass das Datum des nachgereichten Datenschnitts der 1. Februar 2019 ist und es sich bei dem Datum 3. April 2019 um den Datenbankschluss handelt. Dem angepassten Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan nach, sollte dieser zweite Datenschnitt nach dem Eintreten von 65 % der für die finale Analyse des Gesamtüberlebens geplanten Anzahl an Ereignissen erfolgen. Die Rationale für dieses Kriterium, aus dem sich das Datum für den 2. Datenschnitt ergibt (1. Februar 2019), geht weder aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers noch aus der mündlichen Anhörung hervor. Das Studienprotokoll und der Statistische Analyseplan wurden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)</i> <p><u>Nutzenkategorie Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>FACT-P</i> <p><u>Nutzenkategorie Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Jegliche UE</i> • <i>Schwerwiegende UE</i> • <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> • <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> • <i>UE, die zum Tod führen</i> • <i>UE von speziellem Interesse</i> • <i>Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC und PT</i> <p>Für die Endpunkte <i>metastasenfreies Überleben (MFS)</i>, <i>Zeit bis zur Metastasierung (TTM)</i>, <i>radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</i> sowie für die Endpunkte <i>PSA-Ansprechrare</i> und <i>PSA-Progression</i> können keine aktualisierten Analysen vorgelegt werden, da nach Entblindung der Studie keine weitere Erhebung dieser Endpunkte vorgesehen war und somit keine neuen Datenpunkte zur Verfügung stehen. Die Tabellen 1 und 2 geben eine Übersicht über die Ergebnisse des ersten und zweiten Datenschnitts.</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse Mortalität, Morbidität und HRQoL; erster und zweiter Datenschnitt</i></p> <table border="1" data-bbox="147 1273 1205 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 1273 568 1353">Endpunkt</th> <th colspan="2" data-bbox="568 1273 1205 1353">Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert^a</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="568 1353 891 1396">1. Datenschnitt</th> <th data-bbox="891 1353 1205 1396">2. Datenschnitt^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert ^a			1. Datenschnitt	2. Datenschnitt ^b				<p>zudem erst nach diesem Datum angepasst.</p> <p>Weiterhin wurde die Studie SPARTAN, wie zuvor beschrieben, nach dem ersten Datenschnitt vom 19. Mai 2017 am 22. Juli 2017 entblindet. Patienten, die noch im Placeboarm unter Behandlung waren, konnten daraufhin zu einer Behandlung mit Apalutamid wechseln. Diesen Therapiewechsel vollzogen nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die verbliebenen 76 Patienten (19 %). Den Studienunterlagen zufolge waren zum ersten Datenschnitt im Placeboarm noch 119 Patienten unter Behandlung. Aus der Differenz ergeben sich 43 weitere Patienten, zu denen keine Informationen vorliegen.</p> <p>Aus Sicht des G-BA bestehen für diesen zweiten Datenschnitt somit bedeutende Unsicherheiten. So kann insbesondere nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die Durchführung des Datenschnittes ergebnisgesteuert erfolgt ist. Die Nutzenbewertung wird somit auf Basis des ersten, präspezifizierten Datenschnittes vom 19. Mai 2017 durchgeführt, der auch der Zulassung zu Grunde lag.</p>
Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert ^a									
	1. Datenschnitt	2. Datenschnitt ^b								

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Mortalität - Verlängerung des Gesamtüberlebens				
Zeit bis zum Tod	0,70 [0,47;1,04], p=0,0757		0,75 [0,59;0,96], p=0,0201	
Mortalität - Verlängerung des MFS^c				
MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23;0,35], p<0,0001		n/a ^d	
MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,24;0,36], p<0,0001		n/a ^d	
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Symptomatischen Progression				
Zeit bis zur symptomatischen Progression	0,45 [0,32;0,63], p<0,0001		0,56 [0,43;0,73], p<0,0001	
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie				
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	0,44 [0,29;0,66], p<0,0001		0,60 [0,45;0,80], p=0,0005	
Morbidität – EQ-5D (VAS)				
Zeit bis zur Verbesserung	MID			
	7	1,11 [0,92;1,34], p=0,2613		1,10 [0,92;1,33], p=0,3042
	10	1,06 [0,87;1,30], p =0,5481		1,05 [0,86;1,28], p=0,6586
Zeit bis zur Verschlechterung	MID			
	7	0,96 [0,81;1,14], p=0,6177		0,95 [0,80;1,13], p=0,5814
	10	0,93 [0,78;1,11], p=0,4281		0,93 [0,78;1,10], p=0,3907

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Morbidität – Verlängerung des PFS2			
Zeit bis zum PFS2	0,48 [0,35;0,65], p<0,0001	0,55 [0,45;0,68], p<.0001	
Morbidität – Verlängerung der TTM			
TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,27 [0,22;0,34], p<0,0001	n/a ^d	
TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23;0,34], p<0,0001	n/a ^d	
Morbidität – Verlängerung des rPFS			
rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,29 [0,24;0,36], p<0,0001	n/a ^d	
rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,25;0,36], p<0,0001	n/a ^d	
Morbidität – PSA-Ansprechrates			
PSA-Ansprechrates	RR: 40,09 [20,99;76,58], p<0,0001 HR: 88,94 [45,85;172.54], p<0,001	n/a ^d	
Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression			
Zeit bis zur PSA-Progression	0,06 [0,05;0,08], p<0,0001	n/a ^d	
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P			
Zeit bis zur Verbesserung			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	MID				
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,14 [0,88;1,47] p=0,3146	1,09 [0,85;1,40], p=0,4821		
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,08 [0,90;1,29] p=0,4274	1,05 [0,88;1,26], p=0,5672		
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,03 [0,87;1,23] p=0,7011	1,02 [0,86;1,22], p=0,7869		
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,04 [0,86;1,26] p=0,6592	1,05 [0,87;1,26], p=0,6428		
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,07 [0,91;1,25] p=0,4334	1,04 [0,89;1,22], p=0,5967		
Schmerzspezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verbesserung	2	1,31 [1,08;1,58], p=0,0064	1,30 [1,07;1,57], p=0,0075		
	3	1,34 [1,07;1,68] p=0,0109	1,34 [1,08;1,68], p=0,0094		
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,99 [0,84;1,17] p=0,9031	0,98 [0,83;1,15], p=0,7749		
	6	1,03 [0,87;1,24] p=0,7087	1,02 [0,85;1,22], p=0,8297		
	9	1,13 [0,91;1,41] p=0,2592	1,13 [0,91;1,40], p=0,2786		
FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung	10	1,02 [0,84;1,22] p=0,8748	1,01 [0,84;1,22], p=0,8908		
FACT-G – Zeit bis zur	5	0,95 [0,81;1,12] p=0,5675	0,96 [0,81;1,13], p=0,5992		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
Verbesserung	7	1,00 [0,83;1,20] p=0,9955	1,00 [0,83;1,20], p=0,9928				
	9	1,06 [0,86;1,31] p=0,5610	1,07 [0,87;1,32], p=0,5239				
Zeit bis zur Verschlechterung							
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,02 [0,87;1,20] p=0,7782	0,97 [0,83;1,14], p=0,7051				
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,88 [0,75;1,04] p=0,1470	0,87 [0,73;1,02], p=0,0849				
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,08 [0,90;1,29] p=0,3957	1,06 [0,89;1,27], p=0,5091				
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,17 [1,00;1,37] p=0,0533	1,15 [0,98;1,35], p=0,0776				
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,98 [0,84;1,14] p=0,7681	0,97 [0,84;1,13], p=0,7079				
Schmerzspezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,92 [0,79;1,08] p=0,3042	0,93 [0,80;1,08], p=0,3403				
	3	0,93 [0,78;1,10] p=0,3781	0,93 [0,79;1,10], p=0,3959				
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,08 [0,93;1,24] p=0,3246	1,06 [0,92;1,23], p=0,3997				
	6	1,05 [0,90;1,22] p=0,5520	1,04 [0,90;1,20], p=0,6150				
	9	1,12 [0,95;1,32] p=0,1763	1,09 [0,93;1,29], p=0,2820				

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	10	1,06 [0,90;1,25] p=0,4653	1,04 [0,89;1,22], p=0,6229																
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,00 [0,87;1,16] p=0,9612	1,00 [0,86;1,15], p=0,9512																
	7	1,00 [0,85;1,17] p=0,9629	0,97 [0,83;1,14], p=0,7438																
	9	1,07 [0,90;1,27] p=0,4519	1,06 [0,90;1,26], p=0,4833																
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: Die Studie SPARTAN wurde am 22. Juli 2017 entblindet und 76 Patienten (19%) des Kontrollarms hatten ein Crossover zum Interventionsarm</p> <p>c: MFS wurde aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet</p> <p>d: Nach Entblindung der Studie erfolgte keine weitere Erhebung dieser Endpunkte, wodurch keine neuen Datenpunkte zur Verfügung stehen</p> <p>Quelle: Dossier und Interimsanalyse 2 [4, 5]</p>																			
<p><i>Tabelle 2: Ergebnisse Verträglichkeit: erster und zweiter Datenschnitt</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert^a</th> </tr> <tr> <th>1. Datenschnitt</th> <th>2. Datenschnitt^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jegliche UE</td> <td>1,13 [0,99;1,28] p=0,0603</td> <td>1,14 [1,00;1,29] p=0,0456</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende UE</td> <td>0,80 [0,62;1,03] p=0,0813^c</td> <td>0,84 [0,67;1,07] p=0,1565^c</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</td> <td>1,13 [0,93;1,37] p=0,2383</td> <td>1,11 [0,91;1,34] p=0,3060</td> </tr> </tbody> </table>						Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert ^a		1. Datenschnitt	2. Datenschnitt ^b	Jegliche UE	1,13 [0,99;1,28] p=0,0603	1,14 [1,00;1,29] p=0,0456	Schwerwiegende UE	0,80 [0,62;1,03] p=0,0813 ^c	0,84 [0,67;1,07] p=0,1565 ^c	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,13 [0,93;1,37] p=0,2383	1,11 [0,91;1,34] p=0,3060
Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Hazard Ratio [95%-KI], p-Wert ^a																		
	1. Datenschnitt	2. Datenschnitt ^b																	
Jegliche UE	1,13 [0,99;1,28] p=0,0603	1,14 [1,00;1,29] p=0,0456																	
Schwerwiegende UE	0,80 [0,62;1,03] p=0,0813 ^c	0,84 [0,67;1,07] p=0,1565 ^c																	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,13 [0,93;1,37] p=0,2383	1,11 [0,91;1,34] p=0,3060																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1,33 [0,87;2,04] p=0,1932	1,40 [0,92;2,13] p=0,1127	
UE, die zum Tod führen	3,53 [0,45;27,87] p=0,2323	2,21 [0,50;9,82] p=0,2963	
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: Die Studie SPARTAN wurde am 22. Juli 2017 entblindet und 76 Patienten (19%) des Kontrollarms hatten ein Crossover zum Interventionsarm</p> <p>c: Unter Berücksichtigung von UE, die zum Tod führen [5]</p> <p>Quelle: Dossier und Interimsanalyse 2 [4, 5]</p>			
<p><u>Nutzenkategorie Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben (OS)</i></p> <p>Für den Endpunkt OS zeigte sich auf Basis der im Dossier präsentierten <u>Ergebnisse des ersten Datenschnitts</u> ein HR von 0,70 [0,47;1,04], p=0,0757. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,3 Monaten waren insgesamt 62 (7,7%) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 42 (10,5%) Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Insgesamt zeigte sich ein Trend für ein verlängertes Überleben im Interventionsarm, ein Unterschied, der zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch keine statistische Signifikanz aufwies.</p> <p>Die nun vorliegenden <u>Daten des zweiten Datenschnitts</u> weisen für den Endpunkt OS ein HR von 0,75 [0,59;0,96], p=0,0201 auf. Es zeigt sich, dass das Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT auf dem 5% Niveau statistisch signifikant um 25% im Vergleich zur Gabe von Placebo unter Beibehaltung der ADT gesenkt wird. Die mediane Nachbeobachtungsdauer liegt nun bei rund 41 Monaten. Insgesamt umfasst der <u>zweite Datenschnitt</u> im Interventionsarm Apalutamid und ADT 178 (22,1%) Todesfälle, im Kontrollarm Placebo und ADT 107 (26,7%) Todesfälle.</p>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegenden Daten des zweiten Datenschnitts weisen nicht nur eine hohe Konsistenz zu den im Dossier eingereichten Ergebnissen auf, sondern untermauern auch die Feststellung, dass durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT ein deutlich verlängertes Überleben für HRM0CRPC Patienten erreicht wird. Der konsistente Effekt im Endpunkt OS ist dabei zusätzlich vor dem Hintergrund zu bewerten, dass nach dem ersten Datenschnitt für 76 Patienten (19%) des Kontrollarms ein Crossover zum Interventionsarm erfolgte und damit auch diesen Patienten ermöglicht wurde, von der lebensverlängernden Wirkung einer Therapie mit Apalutamid und ADT zu profitieren. Es ist deshalb umso bemerkenswerter, dass sich ein auf dem 5% Niveau statistisch signifikanter Vorteil für den Apalutamid-Arm zeigt. Das um 25% reduzierte Sterberisiko stellt damit eine Unterschätzung der lebensverlängernden Wirksamkeit von Apalutamid dar.</p> <p>Um für die Verzerrung zuungunsten von Apalutamid zu korrigieren, die durch das Crossover resultiert, wurden verschiedene Korrekturverfahren durchgeführt: Naive Zensierung, Rank Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) und Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW).</p> <p>Die unterschiedlichen Analysemethoden zeigen insgesamt konsistente Ergebnisse (Tabelle 3): Bei Anwendung einer naiven Zensierungsregel, bei der alle Patienten mit einem Crossover in den Interventionsarm zum Zeitpunkt des Crossovers zensiert werden, wird ein HR von 0,68 [0,54;0,87], $p=0,0021$ erreicht. Das Ergebnis des naiven Zensierens deckt sich mit den Ergebnissen einer Crossover-Korrektur mit dem IPCW Verfahren, welches zu einem HR von 0,68 [0,53;0,87], $p=0,0029$ führt. Auch bei Anwendung des RPSFT Models zeigt sich ein konsistenter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem Kontrollarm mit einem HR von 0,70 [0,52;0,95].</p> <p>Insgesamt zeigen damit alle Sensitivitätsanalysen den konsistenten Vorteil im OS zugunsten einer Behandlung mit Apalutamid.</p> <p><i>Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen Crossover-Korrektur</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Methode</th> <th>Hazard Ratio [95% KI], p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT</td> <td>0,75 [0,59;0,96], p=0,0201</td> </tr> <tr> <td>Naives Zensieren¹</td> <td>0,68 [0,54;0,87], p=0,0021</td> </tr> <tr> <td>RPSFT</td> <td>0,70 [0,53;0,95], p=0,0201</td> </tr> <tr> <td>RPSFT²</td> <td>0,70 [0,52;0,95], p=0,0205</td> </tr> <tr> <td>IPCW</td> <td>0,68 [0,53;0,87], p=0,0029</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> 1) Placebo Patienten zensiert zum Zeitpunkt des Crossovers 2) Adjustiert für Baseline Kovariable (Alter, ECOG Status, PSA-Verdopplungszeit) </td> </tr> <tr> <td colspan="2">Quelle: Crossover-Bericht [6]</td> </tr> </tbody> </table>	Methode	Hazard Ratio [95% KI], p-Wert	ITT	0,75 [0,59;0,96], p=0,0201	Naives Zensieren ¹	0,68 [0,54;0,87], p=0,0021	RPSFT	0,70 [0,53;0,95], p=0,0201	RPSFT ²	0,70 [0,52;0,95], p=0,0205	IPCW	0,68 [0,53;0,87], p=0,0029	1) Placebo Patienten zensiert zum Zeitpunkt des Crossovers 2) Adjustiert für Baseline Kovariable (Alter, ECOG Status, PSA-Verdopplungszeit)		Quelle: Crossover-Bericht [6]		
Methode	Hazard Ratio [95% KI], p-Wert																
ITT	0,75 [0,59;0,96], p=0,0201																
Naives Zensieren ¹	0,68 [0,54;0,87], p=0,0021																
RPSFT	0,70 [0,53;0,95], p=0,0201																
RPSFT ²	0,70 [0,52;0,95], p=0,0205																
IPCW	0,68 [0,53;0,87], p=0,0029																
1) Placebo Patienten zensiert zum Zeitpunkt des Crossovers 2) Adjustiert für Baseline Kovariable (Alter, ECOG Status, PSA-Verdopplungszeit)																	
Quelle: Crossover-Bericht [6]																	
<p>Während die Feststellung eines statistisch signifikanten Überlebensvorteils einer Behandlung mit Apalutamid und ADT zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch unter Berücksichtigung der Ergebnisse für <i>MFS</i> als validiertem Surrogatendpunkt für das <i>Gesamtüberleben</i> erfolgte, kann der Vorteil nun auch unabhängig der Ergebnisse des validierten, intermediären Endpunkts <i>MFS</i> eindeutig dargelegt werden. Außerdem lässt sich festhalten, dass die nun vorliegenden Daten zum <i>Gesamtüberleben</i> auch die Ergebnisse der eingereichten Validierungsstudie stützen und dadurch zusätzliche Evidenz vorliegt, dass <i>MFS</i> als validiertes Surrogat für den Endpunkt OS in der zu bewertenden Indikation anzuerkennen ist.</p> <p>Zusammenfassend bestätigt sich daher die bereits im Dossier dargestellte, durch Apalutamid und ADT ermöglichte deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund der Ergebnisse ist eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festzustellen, wodurch in der Endpunktkategorie Mortalität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht.</p>																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Nutzenkategorie Morbidität</u></p> <p><i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i></p> <p>Für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> zeigte sich auf Basis der im Dossier präsentierten <u>Ergebnisse des ersten Datenschnitts</u> ein HR von 0,45 [0,32; 0,63], $p < 0,0001$. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantils zeigte sich für den Vergleichsarm Placebo unter Beibehaltung der ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten, während im Interventionsarm auch das 25%-Quantil nicht erreicht wurde.</p> <p>Die nun vorliegenden <u>Daten des zweiten Datenschnitts</u> weisen für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> ein HR von 0,56 [0,43;0,73], $p < 0,0001$ auf. Während der Median auch zum zweiten Datenschnitt nicht erreicht wird, zeigt der Vergleich des 25%-Quantils für den Placeboarm mit 31,9 Monaten eine im Vergleich zu 51,9 Monaten im Interventionsarm Apalutamid und ADT deutliche kürzere Zeit bis zur symptomatischen Progression.</p> <p>Auch eine erneute differenzierte Analyse nach Einzelereignissen des Endpunkts zeigt konsistente Ergebnisse zum initialen Datenschnitt: Während zum ersten Datenschnitt für die Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression sowie für das Ereignis Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie statistisch signifikante Vorteile sowie bezüglich skelettbezogener Ereignisse ein numerischer Vorteil zugunsten des Behandlungsarmes vorlagen, zeigen sich zum zweiten Datenschnitt nun für alle drei Einzelereignisse statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Apalutamid und ADT.</p> <p>Insgesamt untermauern die Daten zum zweiten Datenschnitt, trotz des erfolgten Crossovers von 76 Patienten (19%), die bereits zur Dossiereinreichung im Interventionsarm festgestellte deutliche Verzögerung von schwerwiegenden erkrankungsbedingten Symptomen sowie symptomatischen Komplikationen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der zweite Datenschnitt bestätigt dementsprechend, dass eine Behandlung mit Apalutamid und ADT die Zeit einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten, da symptom- und komplikationsfreien, Lebensweise signifikant verlängert. Daher ist weiterhin von einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu sprechen, woraus sich für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> in der Endpunktkategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.</p> <p><i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i></p> <p>Für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> zeigte sich auf Basis der im Dossier präsentierten <u>Ergebnisse des ersten Datenschnitts</u> ein HR von 0,44 [0,29;0,66], $p < 0,0001$. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantils zeigte sich für den Kontrollarm Placebo unter Beibehaltung der ADT eine <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> von 34,1 Monaten, während die Zeit bei Patienten in der Gruppe Apalutamid und ADT 37,1 Monate beträgt.</p> <p>Die nun vorliegenden <u>Daten des zweiten Datenschnitts</u> weisen für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> ein HR von 0,60 [0,45;0,80] $p = 0,0005$ auf. Während der Median auch zum zweiten Datenschnitt nicht erreicht wird, zeigt der Vergleich des 25%-Quantils für den Placeboarm mit 41,9 Monaten eine im Vergleich zu 52,5 Monaten im Interventionsarm deutliche kürzere Zeit bis zur Gabe einer Chemotherapie.</p> <p>Die durch den zweiten Datenschnitt vorliegenden Daten demonstrieren weiterhin eine hohe Risikoreduktion hinsichtlich der Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie. Diese Daten sind vor dem Hintergrund des Erkrankungsstadiums als besonders bedeutende Verzögerung von erkrankungsbedingten, belastenden klinischen Konsequenzen zu werten. Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie insbesondere mit einer Myelosuppression sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden. Neben der möglichen physischen und psychischen Belastung, die mit einer zytotoxischen Chemotherapie einhergehen und in letzter Konsequenz zu Einschränkungen im Alltag der Betroffenen führen können, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch lebensbedrohliche Komplikation mit sich bringen können.</p> <p>Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potentiell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, ist für den Endpunkt <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> in der Endpunktkategorie Morbidität weiterhin von einem Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen auszugehen.</p> <p><i>EQ-5D (VAS)</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß <i>EQ-5D (VAS)</i> zeigte sich auf Basis der im Dossier präsentierten <u>Ergebnisse des ersten Datenschnitts</u> keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von 7 und 10 Punkten.</p> <p>Der nun vorliegende <u>zweite Datenschnitt</u> zeigt, konsistent zu den initialen Ergebnissen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten. Auch in der MMRM Analyse zeigt sich weder im ersten noch im zweiten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied [4, 5, 7]. Daher ist für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß <i>EQ-5D (VAS)</i> in der Endpunktkategorie Morbidität weiterhin weder ein Zusatznutzen noch ein</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geringerer Nutzen belegt.</p> <p><i>Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)</i></p> <p>Für den Endpunkt <i>zweites progressionsfreies Überleben (PFS2)</i>, der im Dossier als unterstützende Evidenz in der Nutzenkategorie Morbidität dargestellt wurde, zeigt sich auf <u>Basis des ersten Datenschnitts</u> ein HR von 0,48 [0,35;0,65], $p < 0,0001$. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum PFS2 betrug im Vergleichsarm Placebo unter Beibehaltung der ADT 39,03 Monate, wohingegen diese im Interventionsarm Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist.</p> <p>Die nun vorliegenden <u>Daten des zweiten Datenschnitts</u> weisen für den Endpunkt <i>PFS2</i> ein HR von 0,55 [0,45;0,68] $p < 0,0001$ auf. Das bedeutet, dass das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder das Risiko zu versterben (aus jeglichem Grund nach Beginn der ersten Folgetherapie) auch nach dem Crossover von 76 Patienten (19%) um 45% gesenkt wird. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum <i>PFS2</i> beträgt zum zweiten Datenschnitt im Vergleichsarm Placebo unter Beibehaltung der ADT 43,7 Monate, während nun für den Interventionsarm ein Median von 55,5 Monate berichtet werden kann. Insgesamt stellt sich bei dem Endpunkt <i>PFS2</i> zum zweiten Datenschnitt ein konsistenter Vorteil des Interventionsarms ein.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt <i>PFS2</i> dienen als weitere unterstützende Evidenz für die durch Apalutamid und ADT erreichte, deutliche und statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus der Zusammenschau der Ergebnisse in der Nutzenkategorie Mortalität und des Endpunkts <i>PFS2</i> lässt sich schlussfolgern, dass die Therapiestrategie einer frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der ADT mit einem Start einer lebensverlängernden Therapie erst im metastasierten CRPC Stadium überlegen ist.</p> <p>In der Gesamtschau bestätigen die konsistenten Ergebnisse des zweiten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datenschnitts in der Nutzenkategorie Morbidität die bereits im Dossier festgestellte nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wodurch sich weiterhin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten lässt. [4, 5]</p>	
<p><u>Nutzenkategorie Lebensqualität</u></p> <p><i>FACT-P</i></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß <i>FACT-P</i> zeigte sich auf Basis der im Dossier präsentierten <u>Ergebnisse des ersten Datenschnitts</u> eine tendenzielle Überlegenheit des Interventionsarms Apalutamid und ADT. Diese tendenzielle Überlegenheit zeigte sich statistisch signifikant bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen, gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala des <i>FACT-P</i> sowohl bei einer MID von 2 Punkten, als auch bei einer MID von 3 Punkten (HR 1,31 [1,08;1,58], p=0,0064 bzw. 1,34 [1,07;1,68], p=0,0109).</p> <p>Die nun <u>vorliegenden Daten des zweiten Datenschnitts</u> weisen für den Endpunkt <i>FACT-P</i> eine hohe Konsistenz zu den initial berichteten Ergebnissen auf und bestätigen den statistisch signifikant Vorteil bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen sowohl bei einer MID von 2 Punkten (1,30 [1,07;1,57], p=0,0075) als auch bei einer MID von 3 Punkten (1,34 [1,08;1,68], p=0,0094) zugunsten des Interventionsarm Apalutamid und ADT.</p> <p>Der auch im zweiten Datenschnitt berichtete, statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Apalutamid und ADT in der schmerzspezifischen Subskala untermauert die Feststellung, dass HRM0CRPC Patienten durch die Gabe von Apalutamid und ADT von einer substanziellen und langanhaltenden Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen profitieren. Die Ergebnisse untermauern daher den beträchtlichen patientenrelevanten Morbiditätsvorteil.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da sich bei dem Endpunkt <i>FACT-P</i>, mit Ausnahme der beschriebenen Vorteile in der schmerzspezifischen Subskala, zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, ist für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammenfassend weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegt. [4, 5]</p>	
<p><u>Nutzenkategorie Verträglichkeit</u></p> <p>Zum <u>ersten Datenschnitt</u> zeigten sich in den Hauptkategorien der Verträglichkeit für <i>Jegliche UE</i>, <i>Schwerwiegende UE</i>, <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>, <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> und <i>UE, die zum Tod führen</i> in den zeitadjustierten Analysen zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede.</p> <p>Im nun vorliegenden <u>zweiten Datenschnitt</u> zeigen die zeitadjustierten Analysen in den Hauptkategorien der Verträglichkeit für <i>Schwerwiegende UE</i>, <i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>, <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> sowie für <i>UE, die zum Tod führen</i> konsistente Ergebnisse. Für <i>Jegliche UE</i> zeigt sich ein statistisch signifikantes, vom initialen Datenschnitt abweichendes Ergebnis:</p> <p><i>Jegliche UE</i></p> <p>In der zeitadjustierten Auswertung der <i>Jeglichen UE</i> zum <u>ersten Datenschnitt</u> ergab der Vergleich der Studienarme keinen statistisch signifikanten Unterschied.</p> <p>Zum <u>zweiten Datenschnitt</u> ergibt sich in der zeitadjustierten Auswertung der <i>Jeglichen UE</i> mit einem HR von 1,14 [1,00;1,29], $p=0,0456$ nun ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT. Bei der Betrachtung <i>Jeglicher UE</i> muss jedoch berücksichtigt werden, dass in diese Auswertung alle in der Studie SPARTAN berichteten UE eingehen, unabhängig des Schweregrads oder der Patientenrelevanz. Die Darstellung der Analysen zu <i>Jeglichen Unerwünschten Ereignisse</i> erfolgt deshalb nur ergänzend.</p> <p><i>UE von speziellem Interesse - Hautausschlag</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für das <i>UE von speziellem Interesse Hautausschlag</i> ergeben sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen zur initialen Analyse konsistente Ergebnisse.</p> <p>Dies trifft auch auf die Ergebnisse der korrespondierenden <i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> zu.</p> <p><i>UE von speziellem Interesse - Stürze</i></p> <p>Für das <i>UE von speziellem Interesse Stürze</i> ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein zur initialen Analyse abweichendes Ergebnis: Während aus der zeitadjustierten Auswertung <u>zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,38 [0,95; 2,00], $p=0,0936$ kein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie Jegliche UE berichtet wurde, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,50 [1,05;2,14], $p=0,0277$ nun ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten des Behandlungsarms.</p> <p>Dieses abweichende Ergebnis spiegelt sich auch in der korrespondierenden <i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> sowie der <i>PT Sturz</i> wider (siehe weitere Betrachtungen auf SOC und PT-Ebene – Jegliche UE)</p> <p><i>UE von speziellem Interesse - Frakturen</i></p> <p>Für das <i>UE von speziellem Interesse Frakturen</i> ergibt sich unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen ein zur initialen Analyse abweichendes Ergebnis: Während zum <u>ersten Datenschnitt</u> ein statistisch signifikanter Nachteil für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie Schwerwiegende UE mit einem HR von 3,37 [1,02;11,16], $p=0,0473$ berichtet wurde, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 2,76 [0,97;7,85], $p=0,0573$ kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr zuungunsten des Behandlungsarms.</p> <p>In der korrespondierenden <i>SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> ergeben sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> unter Berücksichtigung der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeitadjustierten Analysen zur initialen Analyse konsistente Ergebnisse.</p> <p><i>UE von speziellem Interesse - Krampfanfälle</i></p> <p>Für das <i>UE von speziellem Interesse Krampfanfälle</i> ergeben sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen zur initialen Analyse konsistente Ergebnisse.</p> <p><i>UE von speziellem Interesse - Hypothyreose</i></p> <p>Für das <i>UE von speziellem Interesse Hypothyreose</i> ergeben sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> unter Berücksichtigung der zeitadjustierten Analysen zur initialen Analyse konsistente Ergebnisse.</p> <p>Dies trifft auch auf die Ergebnisse der korrespondierenden <i>SOC Endokrine Erkrankungen</i> zu.</p> <p><i>Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC und PT</i></p> <p>Analog zur Ergebnisdarstellung im Dossier erfolgt auch für die zweite Interimsanalyse, ergänzend zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit, eine Analyse der UE auf SOC sowie PT Ebene je Hauptkategorie.</p> <p><i>SOC und PT-Ebene – Jegliche UE</i></p> <p>Für Jegliche UE zeigen sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> auf SOC und PT-Ebene bezüglich statistisch signifikanter Unterschiede zugunsten des Interventionsarms keine relevanten Abweichungen zu den Ergebnissen des initialen Datenschnitts.</p> <p>Hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms lassen sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> Abweichungen zur initialen Analyse bei den folgenden unerwünschten Ereignissen feststellen: <i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> sowie <i>PT Sturz</i>.</p> <ul style="list-style-type: none">• Während aus der zeitadjustierten Auswertung der <u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> zum ersten	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,20 [1,00; 1,45], $p = 0,0516$ kein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms hervorgeht, zeigt sich nun im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,21 [1,00;1,45], $p = 0,0454$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT.</p> <ul style="list-style-type: none"> Während aus der zeitadjustierten Auswertung der <u>PT Sturz zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,38 [0,95; 2,01], $p = 0,0909$ kein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms hervorgeht, zeigt sich nun im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,50 [1,05;2,14], $p = 0,0277$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT. <p><i>SOC und PT-Ebene – Schwerwiegende UE</i></p> <p>Für Schwerwiegende UE zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> auf SOC und PT-Ebene bezüglich statistisch signifikanter Unterschiede zugunsten des Interventionsarms eine Abweichung zur initialen Analyse bei dem folgenden unerwünschten Ereignis: PT Harnwegsobstruktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Während die zeitadjustierte Auswertung der <u>PT Harnwegsobstruktion zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 0,17 [0,03;0,99], $p = 0,0486$ einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms ergab, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 0,23 [0,05;1,10], $p = 0,0658$ nun kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zum Vorteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT. <p>Hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms lässt sich <u>zweiten Datenschnitt</u> eine Abweichung zur initialen Analyse bei dem folgenden unerwünschten Ereignis feststellen: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Während die zeitadjustierte Auswertung der <u>SOC Infektionen und parasitäre</u> 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Erkrankungen zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 1,88 [0,91;3,86], p=0,0872 keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 2,27 [1,12;4,60], p=0,0230 nun ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT.</p> <p><i>SOC und PT-Ebene – Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</i></p> <p>Für Schwere UE zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> auf SOC und PT-Ebene bezüglich statistisch signifikanter Unterschiede zugunsten des Interventionsarms eine Abweichung zur initialen Analyse bei dem folgenden unerwünschten Ereignis: <i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen sowie PT Nierenversagen</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während die zeitadjustierte Auswertung der <u>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 0,46 [0,22; 0,96], p=0,0371 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms ergab, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 0,60 [0,30;1,17], p=0,1350 nun kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zum Vorteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT. • Während die zeitadjustierte Auswertung der <u>PT Nierenversagen zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 0,23 [0,04;1,24], p=0,0869 keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Interventionsarms ergab, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 0,17 [0,03;0,86], p=0,0324 nun ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo unter Beibehaltung der ADT. <p>Hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms lässt sich zum <u>zweiten Datenschnitt</u> eine Abweichung zur initialen Analyse bei dem folgenden unerwünschten Ereignis feststellen: SOC Allgemeine Erkrankungen und</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschwerden am Verabreichungsort:</p> <ul style="list-style-type: none"> Während aus der zeitadjustierten Auswertung der <u>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zum ersten Datenschnitt</u> mit einem HR von 7,79 [1,04;58,49], $p=0,0461$ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms hervorgeht, zeigt sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> mit einem HR von 3,54 [0,82;15,37], $p=0,0913$ nun kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr. <p><i>SOC und PT-Ebene – UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i></p> <p>Für UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen zeigen sich im <u>zweiten Datenschnitt</u> auf SOC und PT-Ebene bezüglich statistisch signifikanter Unterschiede zugunsten des Interventionsarms keine relevanten Abweichungen zu den Ergebnissen des initialen Datenschnitts.</p> <p>Auch hinsichtlich statistisch signifikanter Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms lassen sich keine relevanten Abweichungen zur initialen Analyse feststellen.</p> <p><i>SOC und PT-Ebene – UE, die zum Tod führen</i></p> <p>Konsistent zum initialen Datenschnitt ergeben sich in der Analyse der UE, die zum Tod führen auf SOC und PT-Ebene keine statistisch signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo unter Beibehaltung der ADT.</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich zum zweiten Datenschnitt, im Vergleich zur initialen Analyse, vereinzelte Abweichungen in der Verträglichkeit sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Apalutamid zeigen, mit einer leichten Häufung von UE zuungunsten des Interventionsarms. Bei der Interpretation der Ergebnisse des zweiten Datenschnitts ist jedoch zu berücksichtigen, dass nach dem ersten Datenschnitt, der Empfehlung des IDMC folgend, die Studie SPARTAN entblindet</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde und 76 Patienten (19%) des Kontrollarms in den Interventionsarm gewechselt sind. Für die Analyse der Verträglichkeit werden diese Patienten ab dem Zeitpunkt des Crossovers zensiert. Folglich standen im Kontrollarm ab dem Zeitpunkt des Crossovers für die Erhebung der Verträglichkeit keine Patienten mehr unter Risiko. Dies spiegelt sich auch in den Behandlungszeiten zum ersten und zweiten Datenschnitt wider: Während für den ersten Datenschnitt eine mediane Zeit für den Interventionsarm von 16,9 Monaten und für den Vergleichsarm von 11,2 Monaten berichtet wurde, zeigt sich zum zweiten Datenschnitt eine mediane Behandlungszeit für den Interventionsarm von 31,4 Monaten und für den Placeboarm von 11,5 Monaten. Der deutlich größere Unterschied zwischen den Behandlungsdauern aufgrund der deutlich längeren Behandlungszeit im Interventionsarm führt bei der Interpretation der Daten zur Verträglichkeit des zweiten Datenschnitts zu einem – im Vergleich zum ersten Datenschnitt – noch höheren Verzerrungspotential.</p> <p>Trotz des beschriebenen Verzerrungspotentials zuungunsten von Apalutamid und ADT weisen die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts eine hohe Konsistenz zu den im Dossier dargestellten Analysen auf. Nicht zuletzt aufgrund der unverändert niedrigen Rate an Therapieabbrüchen sowie der weiterhin aufrechterhaltenen Lebensqualität zeigt sich, dass Apalutamid und ADT als eine gut verträgliche Behandlungsoption einzustufen ist, die sich im Nebenwirkungsprofil nicht wesentlich von einer Therapie mit der Beibehaltung einer alleinigen konventionellen ADT unterscheidet.</p> <p>Weiterhin ist aufgrund des signifikant reduzierten Risikos für ein Auftreten von Prostatakarzinom-assoziierten unerwünschten Ereignissen, wie Symptomen oder Komplikationen im Bereich der Nieren und Harnwege, von einer Bestätigung der durch Apalutamid und ADT erreichten substanziellen Freiheit von relevanter,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erkrankungsbedingter Morbidität zu sprechen.</p> <p>In der Zusammenschau aller positiven und negativen Effekte ergibt sich daher durch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts in der Nutzenkategorie Verträglichkeit keine vom ersten Datenschnitt abweichende Einschätzung für Apalutamid und ADT im Vergleich zu der Beibehaltung einer alleinigen Gabe von ADT, sodass aus Sicht Janssens weiterhin weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden abzuleiten ist. [4, 5]</p>	
<p>Zusammenfassung</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigt sich der beträchtliche Zusatznutzen einer Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine frühe wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung mit einer günstigen Verträglichkeit.</p> <p>Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz zu den im Dossier eingereichten Ergebnissen sowie vor dem Hintergrund des deutlichen Überlebensvorteils, die durch eine frühe Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten erreicht wird.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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. 4 Z. 25-27 S. 9 Z. 19-22 S. 38 Z. 5-13 [...] Z. 22-27	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 38)</u></p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Der pU zitiert in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 zunächst die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, benennt jedoch nachfolgend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich die konventionelle ADT (also ohne das abwartende Vorgehen). Somit folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur eingeschränkt. Die Abweichung bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Konsequenz, da die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT in der vorliegenden Studie SPARTAN als angemessen betrachtet wird (siehe Abschnitt 2.3.2).</p> <p>[...]</p> <p>Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 erwähnt, benennt der pU nicht das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT, sondern lediglich konventionelle ADT als Vergleichstherapie. Die Fragestellung des pU ist mit Blick auf die Vergleichstherapie somit nicht adäquat. Das Vorgehen bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Konsequenz. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SPARTAN siehe</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>Abschnitt 2.3.2.“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Janssen unterstreicht an dieser Stelle, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im zu bewertenden Anwendungsgebiet das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ist. Wie dem Kontext von Modul 3, Kapitel 3.1.2 sowie dem dort zitierten Beratungsgespräch und dem Modul 4, Kapitel 4.1.1/ 4.2.1 zu entnehmen, folgt Janssen im eingereichten Dossier der vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch vom 10. Januar 2018 definierten zVT [3] und demonstriert den Zusatznutzen von Apalutamid und ADT <u>im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT</u>. Wie vom Institut festgestellt, wird dies auch von der Studie SPARTAN reflektiert, in der die Umsetzung der zVT als abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angemessen umgesetzt wird.</p>	
<p>S. 6 Z. 9-23</p> <p>S. 27 Z. 20-34</p> <p>S. 34 Z. 27-29</p> <p>S. 45ff</p>	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 6 sowie 45ff)</u></p> <p>„Die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression in der Studie SPARTAN ist zu begrüßen. Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in</p>	<p>Der in der Studie SPARTAN erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische Progression betrachtet, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation, folgende Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des

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>der Studie erfolgt, ist unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Es ist unklar, ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.</p> <p>[...]</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist aufgrund der Definition der Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ jedoch nicht geeignet, das Konzept der symptomatischen Progression umfassend abzubilden, was nachfolgend begründet wird:</p> <p>Sowohl eine spürbare Schmerzprogression als auch eine spürbare Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome stellen</p>	<p>Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens),</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie sowie • Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumor-progression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie. <p>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische Progression, bei dem sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten zeigt, wird daher als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Die vorliegende Operationalisierung der</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>unmittelbar patientenrelevante Ereignisse dar. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in der Studie erfolgt, ist jedoch unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Wie groß der Anteil der aufgrund der Operationalisierung nicht erfassten Ereignisse ist, kann aus den Studienunterlagen aufgrund der Art der Dokumentation nicht geschätzt werden.</p> <p>Aufgrund der Größe des Effekts für den kombinierten Endpunkt und der gleichen Effektrichtung der Ergebnisse seiner Einzelkomponenten wird jedoch davon ausgegangen, dass die oben beschriebene Einschränkung in der Operationalisierung der Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome“ nicht zu einer maßgeblichen Änderung des Effekts für den kombinierten Endpunkt führt. Es ist dennoch unklar, ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären. Aus diesem Grund</p>	<p>Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ bedingt jedoch, dass Ereignisse der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik nur dann Eingang in den Endpunkt finden, wenn infolge des Ereignisses eine neue systemische Krebstherapie initiiert wird. Vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des in der Regel guten Allgemeinzustands der Patienten, kann der Ansatz, hinsichtlich von Ereignissen der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome eine Relevanzschwelle zu definieren, prinzipiell nachvollzogen werden. Jedoch werden somit Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die derartige Ereignisse erfahren, ohne dass die Notwendigkeit zu einem Wechsel der systemischen Therapie gegeben ist, weil sie ggf. mit supportiven, symptomlindernden Maßnahmen weiter behandelt werden, nicht systematisch erfasst. Wie groß der</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>kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden. [...]</p> <p>Um das Konzept der symptomatischen Progression in der Studie möglichst umfassend abzubilden, wäre es erforderlich, die Operationalisierung der Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome zumindest zusätzlich an eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) zu verknüpfen. Die für die Progression relevanten Symptome sollten möglichst vorab definiert werden. Bei einer Erfassung über UEs wäre dies, wie in anderen Studien auch, über eine vorab definierte Liste relevanter PTs möglich. Bevorzugt sind jedoch patientenberichtete Fragebogen geeignet, die die spezifische Symptomatik und deren Relevanz für den Patienten explizit erfassen, zumal gezeigt wurde, dass die regelmäßige Erhebung über patientenberichtete Endpunkte dazu beitragen kann, die Prognose der Patienten zu verbessern [6,7]. Grundsätzlich sollte, wie in der Studie SPARTAN, diese Erhebung über den Therapieabbruch hinaus verblindet erfolgen, um eine potenzielle Verzerrung bei der offenen Beurteilung des Arztes zu vermeiden.“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Während das IQWiG den patientenrelevanten Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> grundsätzlich zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, sieht das Institut eine unzureichende Sensitivität bei der Erhebung</p>	<p>Anteil der aufgrund der gewählten Operationalisierung nicht erfassten Ereignisse ist und welchen Einfluss dieser insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten bei dieser Komponente (4,3 % vs. 7,0 %) auf den Effektschätzer des kombinierten Endpunkts hat, bleibt abschließend unklar.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid. Auf Basis der vorliegenden Daten wird dieser Effekt als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung bei der krankheitsbedingten Symptomatik gewertet.</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>einer Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome, die sich aus der in der Studie SPARTAN gemäß Protokoll erforderlichen Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer <u>systemischen</u> Krebstherapie ergibt. Konkret sieht das IQWiG die Möglichkeit, dass durch diese Bedingung in der Operationalisierung Patienten nicht erfasst werden, die nach der Schmerzprogression oder der Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome <u>lediglich eine supportive, symptomlindernde</u> Therapie erhalten. Demzufolge sei eine Quantifizierung des Zusatznutzens für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> nicht möglich.</p> <p>Aus Sicht Janssens bildet die gewählte Operationalisierung für die Patienten äußerst belastende Symptome und Folgekomplikationen ab und stellt somit sicher, dass insbesondere schwere und schwerwiegende Ereignisse erfasst werden. Zugleich ermöglicht der Endpunkt im gegenständlichen Indikationsgebiets eine umfassende Bewertung des Effekts der Intervention auf die Krankheitslast der Patienten.</p> <p>Hintergrund dieser Einschätzung ist, dass es sich bei Patienten in diesem Erkrankungsstadium regelhaft um eine Population mit einem sehr guten bis guten Allgemeinzustand handelt, sodass davon auszugehen ist, dass eine große Mehrheit von Patienten auch nach einer symptomatischen Progression gesundheitlich in der Lage sind, eine weitere systemische Krebstherapie zu erhalten. In der Studie SPARTAN zeigt sich dies an dem Umstand, dass 77,4% der Patientenpopulation zur Baseline einen ECOG Performance Status von 0 aufweisen. Eine medizinische Kontraindikation zu einer systemischen Krebstherapie ergibt sich daher nur bei einer geringen Anzahl an Patienten.</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>Die Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie nach Auftreten einer Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome ist daher insbesondere für dieses Patientenkollektiv, nicht zuletzt aufgrund des damit einhergehenden weiteren lebensverlängernden Potentials, aus medizinischen Gesichtspunkten als bevorzugte Therapiestrategie zu sehen.</p> <p>Die überwiegende Eignung der Patienten sowie die medizinischen Vorteile einer systemischen Krebstherapie lassen daher auch den Schluss zu, dass in der Behandlungsrealität die Ablehnung einer solchen Therapie seitens symptomatisch progredienter Patiententeile nur von einem unwesentlichen Patientenkollektiv vorgenommen wird. Vielmehr ist davon auszugehen, dass die Option einer weiteren systemischen Krebstherapie weit mehrheitlich dem Behandlungswunsch der Patienten in einer solchen Situation entspricht.</p> <p>Janssen vertritt daher die Position, dass die gewählte Operationalisierung nicht zu einer Verzerrung des Effektschätzers führt, sondern hinreichend erschöpfend schwerwiegende/ schwere Symptome und Folgekomplikationen im Erkrankungsstadium HRM0CRPC einschließt. Daraus ergibt sich für das in der Studie SPARTAN beobachtete Effektmaß des Endpunkts <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> eine Quantifizierung im Sinne eines Hinweises für einen beträchtlichen Zusatznutzens.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> ist geeignet schwerwiegende/ schwere Symptome und</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>Folgekomplikationen im Erkrankungsstadium HRM0CRPC abzubilden, sodass die in der Studie SPARTAN beobachteten Effekte für den Endpunkt <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> eine Quantifizierung im Sinne eines Hinweises für einen beträchtlichen Zusatznutzen erlaubt.</p>	
<p>S. 7 Z.22-27</p> <p>S. 8 Z. 8-14</p> <p>S. 29 Z. 10-20</p> <p>S. 34 Z. 37-38</p> <p>S. 35 Z. 26-35</p>	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 29 sowie S. 35)</u></p> <p>„Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</p> <p>Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Es ist allerdings insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbildet. Die unter der SOC aufgetretenen Ereignisse umfassen typische lokoregionäre Symptome des Prostatakarzinoms, bspw. Harnretention oder Hydronephrose.</p> <p>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zum Endpunkt zwar darstellt, aber aus diesen keinen geringeren Schaden ableitet.</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>[...]</p> <p>In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben auf der Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei den Nebenwirkungen mit dem Ausmaß erheblich. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Janssen teilt die vom IQWiG vorgebrachte Einschätzung, dass eine eindeutige Differenzierung des bedeutsamen Vorteils des Interventionsarms bezüglich der Verzögerung von unter der <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> subsumierten, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach Nutzenkategorien mit Herausforderungen behaftet ist. Diese Einschätzung gilt dabei analog für die <i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>, für die sich im ersten Datenschnitt ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT bei <i>Schweren UE (CTCAE-Grad ≥3)</i> ergibt, welcher jedoch vom Institut bei der Zusatznutzendiskussion nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Hinweise darauf, dass es sich bei den durch die oben genannten SOCs</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>erfassten Events nicht ausschließlich um die Patienten unmittelbar und schwer belastende Symptome der Erkrankung, sondern auch um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse handelt, liefert die von Janssen bereits im Dossier vorgelegte Sensitivitätsanalyse. In dieser wurden post-hoc unerwünschte Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, bei der Analyse des Verträglichkeitsprofils ausgeschlossen. Dieses Vorgehen wurde durch die Operationalisierung des Endpunkts Symptomatische Progression ermöglicht, da die Erhebung des Endpunkts eine zeitliche Verknüpfung mit assoziierten UEs, die der Erkrankungsprogression zuzuordnen sind, vorsah.</p> <p>Bei dem von Janssen gewählten Vorgehen handelt es sich um eine Analyse, die es erlaubt, UE, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, aus der Analyse des Verträglichkeitsprofils auszuschließen. Dabei zeigt sich, dass der Vorteil zugunsten des Interventionsarms für die <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> statistisch signifikant bleibt. Dagegen ist der Vorteil bei der <i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> nun nicht mehr statistisch signifikant zugunsten von Apalutamid und ADT.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse stützen demnach die Bewertung des IQWiG, den festgestellten Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich in der <i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> der Nutzenkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zuzuordnen, während die beschriebene Sensitivitätsanalyse für die <i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i> eher einen Vorteil im Sinne einer Verzögerung von schwerwiegender Symptomatik der Grunderkrankungen unterstellt.</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>Ungeachtet der Fragestellung hinsichtlich der Zuordnung zu einer Nutzenkategorie des durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT erreichten bedeutsamen Vorteils in den genannten SOCs, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich festzuhalten, dass eine Verzögerung der hier subsummierten schwerwiegenden bzw. schweren unerwünschten Ereignisse einen für die Betroffenen unbestreitbaren patientenrelevanten Zusatznutzen bedeutet, der sich durch eine substanzielle Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen manifestiert. Diese Einschätzung spiegelt sich auch in den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts wider. Daher ist das durch Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe von ADT signifikant reduzierte Risiko sowohl von Nieren und Harnwege betreffenden schwerwiegenden UE als auch von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen betreffenden schweren UE bei der Gesamtbewertung des Zusatznutzenausmaßes zu berücksichtigen.</p>	
<p>S. 24 Z. 39-40</p> <p>S. 25 Z. 38-39</p> <p>S. 34 Z. 30-31</p> <p>S. 49 Z. 24-33</p>	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 49)</u></p> <p>„Für die Bewertung der SUEs sind Ereigniszeitanalysen aller SUEs, inklusive Ereignisse, die zum Tod geführt haben, relevant. Diese liegen jedoch nicht vor. Nach Sichtung der Daten zu UEs, die zum Tod geführt haben, erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass sich das Ergebnis für SUEs unter ihrer Berücksichtigung maßgeblich geändert hätte. In der vorliegenden Dossierbewertung werden daher die Ereigniszeitanalysen für SUEs ohne UEs, die zum Tod geführt</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)
	haben, dargestellt. Die entsprechende Anzahl unter Berücksichtigung der Patienten mit UEs, die zum Tod geführt haben, wird ergänzend angegeben.“ Anmerkung Janssen legt nachfolgend sowohl die im Dossier präsentierte Analyse für SUEs ohne UEs, die zum Tod geführt haben, als auch ergänzend die Ereigniszeitanalyse zu SUE inklusive Ereignisse, die zum Tod geführt haben, für den ersten Datenschnitt vor. Wie vom Institut angenommen, zeigt sich keine maßgebliche Änderung im Ergebnis. <i>Tabelle 4: SUEs ohne UEs, die zum Tod geführt haben (1. Datenschnitt)</i>	Die Ereigniszeitanalyse zu SUE inklusive Ereignisse, die zum Tod geführt haben, für den ersten Datenschnitt, wurde berücksichtigt.

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N ^a	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N ^a	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Schwerwiegende UE											
SPARTAN	803	199 (24,8%)	NA [NA; NA]	398	92 (23,1%)	35,25 [30,00; NA]	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5737	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5242	1,70% [-3,40%; 6,80%] p=0,5201	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0640	0,0634

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>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: Dossier [4]</p> <p><i>Tabelle 5: SUEs inklusive UEs, die zum Tod geführt haben (2. Datenschnitt)</i></p> <table border="1" data-bbox="277 874 1303 1109"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Apalutamid+ADT</th> <th colspan="3">Placebo+ADT</th> <th colspan="5">Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT</th> </tr> <tr> <th>N^a</th> <th>Patienten n (%)</th> <th>Median [95%-KI]</th> <th>N^a</th> <th>Patienten n (%)</th> <th>Median [95%-KI]</th> <th>OR [95%-KI] p-Wert^b</th> <th>RR [95%-KI] p-Wert^b</th> <th>RD [95%-KI] p-Wert^b</th> <th>HR [95%-KI] p-Wert^c</th> <th>Log-rank p-Wert^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="12">Schwerwiegende UE</td> </tr> <tr> <td>SPARTAN</td> <td>803</td> <td>204 (25,4%)</td> <td>NA [NA; NA]</td> <td>398</td> <td>93 (23,1%)</td> <td>35,25 [25,96; NA]</td> <td>1,12 [0,84; 1,48] p=0,4838</td> <td>1,09 [0,88; 1,35] p=0,4396</td> <td>2,0% [-; 3,1%; 7,2%] p=0,4343</td> <td>0,80 [0,62; 1,03] p=0,0813</td> <td>0,0806</td> </tr> </tbody> </table> <p>ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse</p> <p>a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: Interimsanalyse 2 [5]</p>		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT					N ^a	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N ^a	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d	Schwerwiegende UE												SPARTAN	803	204 (25,4%)	NA [NA; NA]	398	93 (23,1%)	35,25 [25,96; NA]	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4838	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4396	2,0% [-; 3,1%; 7,2%] p=0,4343	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0813	0,0806	
	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT																																										
	N ^a	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N ^a	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d																																						
Schwerwiegende UE																																																	
SPARTAN	803	204 (25,4%)	NA [NA; NA]	398	93 (23,1%)	35,25 [25,96; NA]	1,12 [0,84; 1,48] p=0,4838	1,09 [0,88; 1,35] p=0,4396	2,0% [-; 3,1%; 7,2%] p=0,4343	0,80 [0,62; 1,03] p=0,0813	0,0806																																						

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)
	Die in dieser Stellungnahme präsentierten Daten zum zweiten Datenschnitt in der Verträglichkeitskategorie SUE umfasst SUE inklusive Ereignisse, die zum Tod geführt haben.	
S. 26f Z. 41-44 Z.1-4 S. 54-57	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 57)</u></p> <p>„Die Suchstrategien für die bibliografische Recherche wurden nicht in ausreichender Sensitivität in den Datenbanken umgesetzt. Der pU hat die Suche zur Indikation mit einem Suchblock zur Eigenschaft „nicht metastasiert“ stark eingeschränkt. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus dem Studienpool des pU zeigt zudem, dass es sinnvoll gewesen wäre, im Suchblock zur Intervention neben den Wirkstoffnamen auch übergeordnete Begriffe zu adjuvanter und neoadjuvanter Hormontherapie zu verwenden (z. B. „neoadjuvant hormonal therapy“).</p> <p>Der pU hat für die Suche in Studienregistern nach der Intervention nur allgemeine Begriffe zu ADT, nicht aber die verschiedenen Wirkstoffnamen und Wirkstoffcodes verwendet. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen sollte Wirkstoffnamen und Wirkstoffcodes beinhalten [32].</p> <p>[...]</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>Die vom pU vorgelegten Analysen bei Patienten mit nmPC sind nicht geeignet, die Validität von MFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nmCRPC abzuleiten. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass die untersuchte Indikation und Therapiesituation der Patienten aus den meisten vom pU eingeschlossenen Studien nicht hinreichend ähnlich ist mit der Therapiesituation der Patienten mit nmCRPC. Während sich die Patienten dieser Validierungsstudien in einer früheren, kurativen Therapiesituation befinden, werden Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC palliativ behandelt. Die Analysen des pU bestätigen, dass die Übertragung von Ergebnissen dieser Studien auf die Indikation des Hochrisiko-nmCRPC nicht gegeben ist. Darüber hinaus ist aufgrund der Mängel in der Informationsbeschaffung des pU nicht sichergestellt, dass der Studienpool des pU bezogen auf die von ihm gewählten breiten Einschlusskriterien vollständig ist.</p> <p>Ergänzend an dieser Stelle ist zu erwähnen, dass 13 der vom pU für seine Surrogatvalidierung eingeschlossenen Studien auch in die Validierungsstudie Xie 2017 [33] eingeschlossen wurden. Diese Studie wurde von einem anderen pU zur Surrogatvalidierung von MFS in dem Dossier zum Wirkstoff Enzalutamid herangezogen und in der zugehörigen Dossierbewertung ausführlich kritisch diskutiert [34]. Auch in Fachkommentaren wird eine Übertragung von Ergebnissen dieser Studien auf die Indikation des Hochrisiko-nmCRPC kritisch diskutiert [35].“</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><u>Anmerkung</u></p> <p>Janssen stimmt mit dem IQWiG überein, dass eine Übertragung der Ergebnisse der Validierungsstudie von Xie et al. nicht ohne Weiteres auf die Population des HRMOCRPC erfolgen kann. Ausschlaggebend ist hierfür, dass Xie et al. eine Validierung von <i>MFS</i> als Surrogat für OS im lokalisierten Stadium des Prostatakarzinoms durchgeführt haben. Dies wurde z.B. auch im G-BA Beratungsgespräch vom 10.02.2018 thematisiert, in dem die G-BA Geschäftsstelle weiterführende Analysen als hilfreich erachtet [3].</p> <p>Janssen zieht deshalb nicht einfach die Ergebnisse von Xie et al. für die Nutzenbewertung von Apalutamid heran, sondern führt eine <i>eigene</i> Validierungsstudie durch. Aus Sicht von Janssen werden darin die Punkte adressiert, mit denen das IQWiG in der Nutzenbewertung zu Enzalutamid [8] die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Xie et al. auf eine CRPC bzw. HRMOCRPC Population infrage stellt, d.h. es werden insbesondere Sensitivitätsanalysen zu den verschiedenen Therapiemodalitäten durchgeführt (siehe unten). Durch die systematische Literaturrecherche werden zudem aktuelle Studien mit Startdatum nach 2011 identifiziert. Da die Surrogatvalidierung mit aggregierten Daten aus Publikationen erfolgt, ergibt sich hier auch keine potenzielle Verzerrung wie in Xie et al., die für ihre Analysen Individualdaten verwenden und nur in einem Teil der prinzipiell geeigneten Studien auch tatsächlich die notwendigen Individualdaten erhielten.</p> <p>Die von Janssen durchgeführte Surrogatvalidierung hat zum Ziel, die Surrogateigenschaft von <i>MFS</i> für OS im nicht-metastasierten Prostatakarzinom</p>	<p>Zu der Fragestellung, ob das <i>MFS</i> als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das <i>MFS</i> in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</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>zu evaluieren. Aus diesem Grund wurde in der Suchstrategie u.a. der Begriff „nicht-metastasiert“ verwendet. Das IQWiG kritisiert, dass dies eine zu starke Einschränkung der Suche darstelle. Janssen merkt an, dass zur Identifizierung von Publikationen in der relevanten Patientenpopulation neben „nicht-metastasiert“ weitere Begriffe wie „lokalisiert“ und „lokal fortgeschritten“ in einer ODER-Verknüpfung verwendet wurden, was einer Verbreiterung der Suchstrategie entspricht. Aus Sicht von Janssen wird damit eine angemessene Beschreibung der Population von nicht-metastasierten Patienten in die Suchstrategie übersetzt.</p> <p>Die Verwendung der Begriffe „lokalisiert“ und „lokal fortgeschritten“ führt auch dazu, dass es zu einer großen Überschneidung mit dem Studienpool von Xie et al. kommt. Da eine Reihe von Datenpunkten nicht aus den Primärpublikationen, sondern erst aus der Arbeit von Xie et al. extrahiert werden konnte und damit zusätzliche Information für die von Janssen durchgeführte Surrogatvalidierung lieferte, sieht Janssen diese Überlappung nicht als Nachteil, sondern als Vorteil an.</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG bzgl. der Literaturrecherche bezieht sich auf die Suche in Studienregistern. Das IQWiG kritisiert, dass nur allgemeine Begriffe zu ADT und keine Wirkstoffnamen und -codes verwendet wurden. Janssen merkt an, dass durch die Registersuche sämtliche in der bibliographischen Suche gefundenen Studien identifiziert wurden. Zudem wurden weitere laufende oder nicht publizierte Studien identifiziert, die nicht in der systematischen Literaturrecherche gefunden wurden. Dies zeigt, dass auch bei Verwendung der allgemeinen Begriffe wie ADT eine sensitive</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>Suchstrategie resultiert.</p> <p>Aus den Ergebnissen der vorgelegten Surrogatvalidierung kann aus Sicht von Janssen trotz verbleibender Unsicherheit geschlossen werden, dass <i>MFS</i> als validiertes Surrogat im nicht-metastasierten Prostatakarzinom angesehen werden kann. Dies wird im Folgenden genauer erläutert.</p> <p>Um die Auswirkung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien bzgl. der Ableitung eines Surrogat Threshold Effects (STE) abzuschätzen, wurden eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese zeigen insbesondere bzgl. der in den Studien verwendeten unterschiedlichen Therapiemodalitäten keine Ergebnisse, die einer Verwendung des aus dem gesamten Studienpool abgeleiteten STE für eine Studie im HRM0CRPC entgegenstehen würden.</p> <p>In der Analyse, die den Einfluss einer CRPC Population auf die Surrogateigenschaft von <i>MFS</i> untersuchte, zeigte sich ein signifikantes Ergebnis in der Metaregression für ein Modell, das $\log(MFS)$ und eine erklärende Variable für die Studienpopulation (Studie mit CRPC Population ja vs. nein) enthielt. Dies wurde im Nutzendossier von Apalutamid als Hinweis diskutiert, dass der Effekt auf das <i>MFS</i> in einer CRPC Population größer sein muss im Vergleich zum lokalisierten Stadium, um mit vergleichbarer Sicherheit ein signifikantes Ergebnis auch für das Gesamtüberleben vorhersagen zu können. Allerdings lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur zwei Studien in der CRPC bzw. HRM0CRPC Population vor.</p> <p>Seit dem Start des Nutzenbewertungsverfahrens für Apalutamid am 1.2.2019 sind Ergebnisse einer weiteren Studie in einer HRM0CRPC Population</p>	

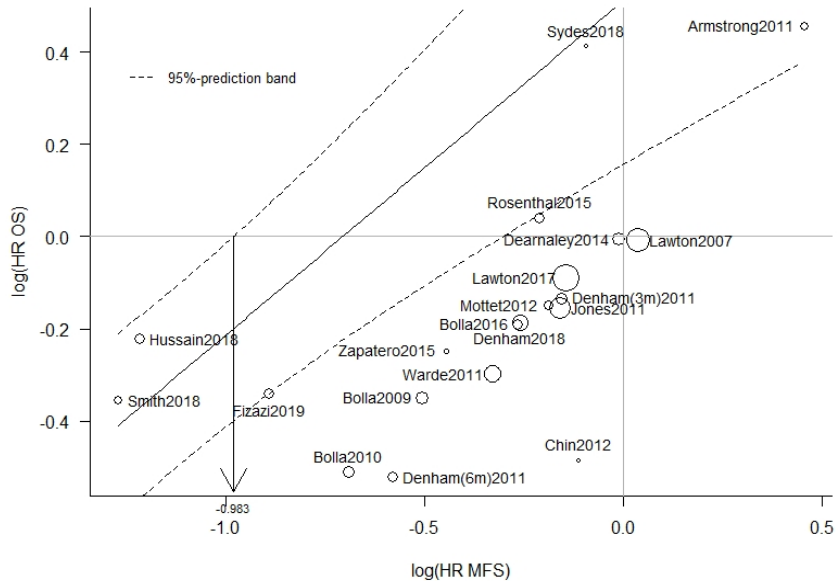
Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

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>veröffentlicht worden [9]. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie bei Männern mit einem nicht-metastasierten, kastrations-resistenten Prostatakarzinom, die eine Verdopplungszeit des Prostata-spezifischen Antigen von 10 Monaten oder weniger aufweisen. Insgesamt wurden 1509 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 entweder in den Behandlungs- oder den Kontrollarm randomisiert. In beiden Armen erfolgte die Fortsetzung einer ADT. Der primäre Endpunkt ist das <i>MFS</i>, das operationalisiert war als Zeit von Randomisierung bis zum Nachweis von Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache, <i>Gesamtüberleben</i> ist ein sekundärer Endpunkt. In der Publikation werden bei einer medianen Beobachtungszeit von 17,9 Monaten entsprechende Hazard Ratios für <i>MFS</i> und <i>OS</i> berichtet. [9]</p> <p>Werden diese neuen Daten in die Surrogatvalidierung einbezogen, zeigt sich weiterhin das oben beschriebene signifikante Ergebnis für die CRPC Population [10]. Um den Einfluss dieses Ergebnisses auf die Ableitung eines STE besser abzuschätzen, kann das Modell mit $\log(\text{MFS})$ und der CRPC-Variablen für die Ableitung eines Surrogate Threshold Effects (STE) verwendet werden. Dadurch kann ein eigenständiger STE jeweils für Studien in einer CRPC bzw. Nicht-CRPC Population berechnet werden. Abbildung 1 zeigt die resultierende Metaregression für den Fall einer Studie mit einer CRPC Population. Es ergibt sich hier ein STE von 0,37. Das bedeutet, dass in einer solchen Studie die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das <i>MFS</i> Hazard Ratio kleiner sein muss als 0,37, um mit großer Sicherheit ein signifikantes Ergebnis auch für das Gesamtüberleben vorhersagen zu können.</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>Diese Konstellation ist in der Studie SPARTAN mit einem Wert für die obere Grenze von 0,35 (0,36 bei Verwendung der Ex-US Zensierungsregeln) gegeben. Obwohl auch mit nur drei Studien in der CRPC bzw. HRM0CRPC Population Unsicherheit verbleibt, bestätigt sich damit aus Sicht von Janssen die schon im Nutzendossier von Apalutamid beschriebene Interpretation der Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für die CRPC Population. Trotz der verbleibenden Unsicherheit kann bei dem starken Effekt von Apalutamid auf das <i>MFS</i> in der Studie SPARTAN aber mit ausreichender Sicherheit ein signifikanter Effekt auch auf das <i>Gesamtüberleben</i> vorhergesagt werden. Diese Einschätzung wird dadurch bestätigt, dass sich in dem nun vorgelegten zweiten Datenschnitt tatsächlich ein signifikantes Ergebnis im <i>Gesamtüberleben</i> zugunsten des Apalutamid-Armes zeigt.</p> <p><i>Abbildung 1: Metaregressionsgerade für Studien mit CRPC Patienten</i></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 style="text-align: center;">MFS - OS surrogate validation</p>  <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></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>Trotz verbleibender Unsicherheit für die Übertragbarkeit der vorgelegten Validierungsstudie auf eine HRM0CRPC bzw. CRPC Patientenpopulation kann bei einer Studie in dieser Population und einem starken Effekt der Intervention auf den Endpunkt <i>MFS</i>, wie er z.B. auch in der SPARTAN Studie vorliegt, ein signifikanter Effekt auf <i>OS</i> vorhergesagt werden. <i>MFS</i> kann damit in dieser Situation als validiertes Surrogat im nicht-metastasierten Prostatakarzinom und damit insbesondere auch für die CRPC bzw. HRM0CRPC Population angesehen werden.</p>	
<p>S. 40 Z. 15-18</p>	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>„Das Studiendesign der Studie SPARTAN ist weitestgehend hinreichend beschrieben. Allerdings fehlen Angaben zum Anteil der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, sowie für alle Endpunkte Angaben zur Beobachtungsdauer, die auch nicht den Studienunterlagen zu entnehmen sind (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Die Anzahl der Patienten, welche die Studie SPARTAN abgebrochen haben, kann im Dossier in einer Aufschlüsselung nach Gründen dem CONSORT Statement unter 13b (Anhang 4-E, S. 596) entnommen werden. Diese Darstellung erfolgte exklusive der Patienten, die eine Progression der Erkrankung erfahren haben. Eine umfassende Darstellung der Gründe kann auch dem mit Dossiereinreichung zur Verfügung gestellten CSR zur Studie</p>	<p>Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</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>SPARTAN entnommen werden (S. 52f) [7].</p> <p>Nachfolgend findet sich in tabellarischer Form (Tabelle 6) eine Aufschlüsselung unter Berücksichtigung jeglicher Gründe für den ersten Datenschnitt:</p> <p>Tabelle 6: Studienabbrüche – erster Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="277 687 1146 1302"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kontroll- arm n (%)</th> <th>Interventions- arm n (%)</th> <th>Gesamt n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT Population</td> <td>401</td> <td>806</td> <td>1207</td> </tr> <tr> <td>Behandelte Patienten</td> <td>398 (100)</td> <td>803 (100)</td> <td>1201 (100)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch der Behandlung</td> <td>279 (70,1)</td> <td>314 (39,1)</td> <td>593 (45,4)</td> </tr> <tr> <td><i>Abbruchgründe</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression</td> <td>210 (52,8)</td> <td>155 (19,3)</td> <td>365 (30,4)</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>25 (6,3)</td> <td>86 (10,7)</td> <td>111 (9,2)</td> </tr> <tr> <td>Entzug der Zustimmung</td> <td>25 (6,3)</td> <td>54 (6,7)</td> <td>93 (7,7)</td> </tr> <tr> <td>Noncompliance</td> <td>0</td> <td>6 (0,7)</td> <td>6 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>2 (0,5)</td> <td>3 (0,4)</td> <td>5 (0,4)</td> </tr> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>1 (0,3)</td> <td>1 (0,1)</td> <td>2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>2 (0,5)</td> <td>9 (1,1)</td> <td>11 (0,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Dossier [4]</p>		Kontroll- arm n (%)	Interventions- arm n (%)	Gesamt n (%)	ITT Population	401	806	1207	Behandelte Patienten	398 (100)	803 (100)	1201 (100)	Abbruch der Behandlung	279 (70,1)	314 (39,1)	593 (45,4)	<i>Abbruchgründe</i>				Progression	210 (52,8)	155 (19,3)	365 (30,4)	UE	25 (6,3)	86 (10,7)	111 (9,2)	Entzug der Zustimmung	25 (6,3)	54 (6,7)	93 (7,7)	Noncompliance	0	6 (0,7)	6 (0,5)	Protokollverletzung	2 (0,5)	3 (0,4)	5 (0,4)	Lost to follow-up	1 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,2)	Andere	2 (0,5)	9 (1,1)	11 (0,9)	
	Kontroll- arm n (%)	Interventions- arm n (%)	Gesamt n (%)																																															
ITT Population	401	806	1207																																															
Behandelte Patienten	398 (100)	803 (100)	1201 (100)																																															
Abbruch der Behandlung	279 (70,1)	314 (39,1)	593 (45,4)																																															
<i>Abbruchgründe</i>																																																		
Progression	210 (52,8)	155 (19,3)	365 (30,4)																																															
UE	25 (6,3)	86 (10,7)	111 (9,2)																																															
Entzug der Zustimmung	25 (6,3)	54 (6,7)	93 (7,7)																																															
Noncompliance	0	6 (0,7)	6 (0,5)																																															
Protokollverletzung	2 (0,5)	3 (0,4)	5 (0,4)																																															
Lost to follow-up	1 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,2)																																															
Andere	2 (0,5)	9 (1,1)	11 (0,9)																																															

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>Die Daten für den zweiten Datenschnitt können Tabelle 7 entnommen werden. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass ein Patient, der zur initialen Analyse im Interventionsarm als Lost to follow-up erfasst wurde, im weiteren Verlauf der Studie erneut für die Langzeitbeobachtungsphase eingeschlossen werden konnte. Da im Interventionsarm bis zum zweiten Datenschnitt keine weiteren Studienabbrüche als Lost to follow-up dokumentiert wurden, ist nun in diesem Arm kein Lost to follow-up mehr zu verzeichnen.</p> <p>Tabelle 7: Studienabbrüche – zweiter Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="277 842 1303 1391"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kontroll- arm n (%)</th> <th>Kontroll- zu Interventions- arm n (%)</th> <th>Interventions- arm n (%)</th> <th>Gesamt n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT Population</td> <td>325</td> <td>76</td> <td>806</td> <td>1207</td> </tr> <tr> <td>Behandelte Patienten</td> <td>322 (100)</td> <td>76 (100)</td> <td>803 (100)</td> <td>1201 (100)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch der Behandlung</td> <td>322 (100)</td> <td>18 (23,7)</td> <td>478 (59,5)</td> <td>818 (68,1)</td> </tr> <tr> <td><i>Abbruchgründe</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression</td> <td>238 (73,9)</td> <td>5 (6,6)</td> <td>275 (34,2)</td> <td>518 (43,1)</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>27 (8,4)</td> <td>6 (7,9)</td> <td>110 (13,7)</td> <td>143 (11,9)</td> </tr> <tr> <td>Entzug der Zustimmung</td> <td>47 (14,6)</td> <td>5 (6,6)</td> <td>70 (8,7)</td> <td>122 (10,2)</td> </tr> <tr> <td>Noncompliance</td> <td>0</td> <td>1 (1,3)</td> <td>7 (0,9)</td> <td>8 (0,7)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>3 (0,9)</td> <td>0</td> <td>3 (0,4)</td> <td>6 (0,5)</td> </tr> </tbody> </table>		Kontroll- arm n (%)	Kontroll- zu Interventions- arm n (%)	Interventions- arm n (%)	Gesamt n (%)	ITT Population	325	76	806	1207	Behandelte Patienten	322 (100)	76 (100)	803 (100)	1201 (100)	Abbruch der Behandlung	322 (100)	18 (23,7)	478 (59,5)	818 (68,1)	<i>Abbruchgründe</i>					Progression	238 (73,9)	5 (6,6)	275 (34,2)	518 (43,1)	UE	27 (8,4)	6 (7,9)	110 (13,7)	143 (11,9)	Entzug der Zustimmung	47 (14,6)	5 (6,6)	70 (8,7)	122 (10,2)	Noncompliance	0	1 (1,3)	7 (0,9)	8 (0,7)	Protokollverletzung	3 (0,9)	0	3 (0,4)	6 (0,5)	
	Kontroll- arm n (%)	Kontroll- zu Interventions- arm n (%)	Interventions- arm n (%)	Gesamt n (%)																																																
ITT Population	325	76	806	1207																																																
Behandelte Patienten	322 (100)	76 (100)	803 (100)	1201 (100)																																																
Abbruch der Behandlung	322 (100)	18 (23,7)	478 (59,5)	818 (68,1)																																																
<i>Abbruchgründe</i>																																																				
Progression	238 (73,9)	5 (6,6)	275 (34,2)	518 (43,1)																																																
UE	27 (8,4)	6 (7,9)	110 (13,7)	143 (11,9)																																																
Entzug der Zustimmung	47 (14,6)	5 (6,6)	70 (8,7)	122 (10,2)																																																
Noncompliance	0	1 (1,3)	7 (0,9)	8 (0,7)																																																
Protokollverletzung	3 (0,9)	0	3 (0,4)	6 (0,5)																																																

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)										
	<table border="1" data-bbox="277 528 1303 619"> <tr> <td>Lost to follow-up</td> <td>2 (0,6)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td>Andere</td> <td>5 (1,6)</td> <td>1 (1,3)</td> <td>13 (1,6)</td> <td>19 (1,6)</td> </tr> </table> <p data-bbox="277 635 548 660">Quelle: Interimsanalyse 2 [5]</p> <p data-bbox="277 715 1303 976">Zum ersten Datenschnitt wurde eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 20,1 Monaten berichtet. Für den zweiten Datenschnitt liegt die mediane Nachbeobachtungsdauer bei rund 41 Monaten. Die Berechnung der medianen Nachbeobachtungsdauer erfolgt für die Studie SPARTAN auf Basis der Daten zum Endpunkt OS. Eine zusätzliche Aufschlüsselung der Beobachtungsdauer nach individuellen Endpunkten war nicht vorgesehen, sodass diese Informationen nicht vorliegen und damit auch nicht in den Studienunterlagen enthalten sind.</p> <p data-bbox="277 1002 1303 1295">Bei Betrachtung der Behandlungszeit kann für den ersten Datenschnitt eine mediane Zeit für den Interventionsarm Apalutamid und ADT von 16,9 Monaten und für den Vergleichsarm Placebo und ADT von 11,2 Monaten berichtet werden. Zum zweiten Datenschnitt zeigt sich eine mediane Behandlungszeit für den Interventionsarm von 31,4 Monaten, während für den Placeboarm nun 11,5 Monate gezeigt werden. Die zum zweiten Datenschnitt nur unwesentlich längere mediane Behandlungszeit im Placeboarm ist vor dem Hintergrund des zum Zeitpunkt der Entblindung erfolgten Crossovers zum Interventionsarm einzuordnen.</p>	Lost to follow-up	2 (0,6)	0	0	2 (0,2)	Andere	5 (1,6)	1 (1,3)	13 (1,6)	19 (1,6)	
Lost to follow-up	2 (0,6)	0	0	2 (0,2)								
Andere	5 (1,6)	1 (1,3)	13 (1,6)	19 (1,6)								

S. 41 Z.
24-31

Zitat aus der Nutzenbewertung

„Unklar ist im Übrigen, wie – zumindest im Falle der Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) – für die verschiedenen Zeitpunkte teilweise mehr Patienten eingehen konnten als jeweils Fragebogen vorlagen. So seien laut Angaben im Studienbericht für Zyklus 6 beispielsweise 334 Patienten im Kontrollarm in die MMRM-Auswertung der EQ-5D VAS eingeflossen, obwohl der pU im Dossier angibt, dass bei nur 301 Patienten ein Rücklauf verzeichnet wurde. Solche Fälle liegen für mehrere Zeitpunkte in beiden Behandlungsarmen vor.“

Anmerkung

Die vom IQWiG identifizierte, augenscheinliche Diskrepanz zwischen der Anzahl an vorliegenden Fragebögen je Zyklus und der Auswertung des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) lässt sich durch die Darstellung der Rücklaufquoten aufklären.

Die Aufbereitung der Ergebnisse zur Rücklaufquote des *EQ-5D* differenziert nach Zeitpunkt des Erhalts des Fragebogens. Konkret wird zwischen der Erhebung während der Behandlungsphase (Zyklus 1 bis maximal Zyklus 48), der Erhebung zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs (End Of Treatment Visit) sowie einer Erhebung während der Post-Behandlungsphase (4, 8, 12 Month Follow-Up) unterschieden.

Da der Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs eine weitere Erhebung der PRO Endpunkte auslöst, diese jedoch sowohl zum letzten geplanten Zyklus als auch zu einem beliebigen Zeitpunkt im Laufe der Studie auftreten kann, musste zur Vermeidung von Doppelzählungen eine Aufbereitung gewählt werden, die diesem Umstand Rechnung trägt. Die im Dossier dargestellten Rücklaufquoten sowie analog dazu die Tabelle TRPO01B des SPARTAN CSR (siehe sowohl SPARTAN CSR S. 277 [7] als auch Abbildung 2) zeigen die tatsächlich für die jeweiligen Zyklen eingegangenen Fragebögen. Ergänzend dazu listet die Darstellung der Rücklaufquoten im SPARTAN CSR separat den Rücklauf zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs auf, der für die Erklärung der

Diskrepanz bzgl. der MMRM Auswertung von Relevanz ist.

Abbildung 2: Rücklaufquoten EQ-5D; SPARTAN CSR; S. 277

	TPRO01B: Compliance with with EQ-5D Form; Intent-to-treat Population (Study ARN-509-003)								
	Placebo			Apalutamide			Total		
	Number of Forms.n(%)			Number of Forms.n(%)			Number of Forms.n(%)		
	Expected	Received	Missing	Expected	Received	Missing	Expected	Received	Missing
Baseline	398	393 (98.7%)	5 (1.3%)	803	790 (98.4%)	13 (1.6%)	1201	1183 (98.5%)	18 (1.5%)
Cycle 2	391	386 (98.7%)	5 (1.3%)	788	777 (98.6%)	11 (1.4%)	1179	1163 (98.6%)	16 (1.4%)
Cycle 3	383	380 (99.2%)	3 (0.8%)	774	767 (99.1%)	7 (0.9%)	1157	1147 (99.1%)	10 (0.9%)
Cycle 4	373	371 (99.5%)	2 (0.5%)	753	738 (98.0%)	15 (2.0%)	1126	1109 (98.5%)	17 (1.5%)
Cycle 5	358	351 (98.0%)	7 (2.0%)	727	715 (98.3%)	12 (1.7%)	1085	1066 (98.2%)	19 (1.8%)
Cycle 6	303	301 (99.3%)	2 (0.7%)	701	693 (98.9%)	8 (1.1%)	1004	994 (99.0%)	10 (1.0%)
Cycle 7	287	283 (98.6%)	4 (1.4%)	683	673 (98.5%)	10 (1.5%)	970	956 (98.6%)	14 (1.4%)
Cycle 9	268	263 (98.1%)	5 (1.9%)	660	645 (97.7%)	15 (2.3%)	928	908 (97.8%)	20 (2.2%)
Cycle 11	223	221 (99.1%)	2 (0.9%)	629	612 (97.3%)	17 (2.7%)	852	833 (97.8%)	19 (2.2%)
Cycle 13	201	199 (99.0%)	2 (1.0%)	603	589 (97.7%)	14 (2.3%)	804	788 (98.0%)	16 (2.0%)
Cycle 17	140	135 (96.4%)	5 (3.6%)	471	457 (97.0%)	14 (3.0%)	611	592 (96.9%)	19 (3.1%)
Cycle 21	87	83 (95.4%)	4 (4.6%)	367	351 (95.6%)	16 (4.4%)	454	434 (95.6%)	20 (4.4%)
Cycle 25	54	53 (98.1%)	1 (1.9%)	264	257 (97.3%)	7 (2.7%)	318	310 (97.5%)	8 (2.5%)
Cycle 29	35	35 (100.0%)	0	171	167 (97.7%)	4 (2.3%)	206	202 (98.1%)	4 (1.9%)
Cycle 33	13	12 (92.3%)	1 (7.7%)	94	88 (93.6%)	6 (6.4%)	107	100 (93.5%)	7 (6.5%)
Cycle 37	4	4 (100.0%)	0	35	34 (97.1%)	1 (2.9%)	39	38 (97.4%)	1 (2.6%)
Cycle 41	1	1 (100.0%)	0	14	13 (92.9%)	1 (7.1%)	15	14 (93.3%)	1 (6.7%)
Cycle 45	0			4	4 (100.0%)	0	4	4 (100.0%)	0
End Of Treatment	282	214 (75.9%)	68 (24.1%)	317	232 (73.2%)	85 (26.8%)	599	446 (74.5%)	153 (25.5%)
4 Month Follow-Up	215	150 (69.8%)	65 (30.2%)	205	147 (71.7%)	58 (28.3%)	420	297 (70.7%)	123 (29.3%)
8 Month Follow-Up	165	121 (73.3%)	44 (26.7%)	149	105 (70.5%)	44 (29.5%)	314	226 (72.0%)	88 (28.0%)
12 Month Follow-Up	114	78 (68.4%)	36 (31.6%)	109	69 (63.3%)	40 (36.7%)	223	147 (65.9%)	76 (34.1%)

Apalutamide = Apalutamide + ADT (androgen deprivation therapy, ie, luteinizing hormone releasing hormone or surgical castration); Placebo = ADT only.
 Expected number of forms: the form that a subject is expected to complete at the scheduled visit before discontinuing the treatment.
 Received number of forms: the number of subjects with at least one assessment completed at the corresponding visit.
 Note that percentages calculated with the number of expected forms in each group as denominator.

Um die zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs erhobenen Daten in der Analyse zu berücksichtigen, ohne dabei diese Datenpunkte ggf. einem Zyklus doppelt zuzuordnen, wurden die Messwerte bei der statistischen Auswertung standardisiert dem nächstmöglichen, planmäßig vorgesehen Erhebungszyklus zugeordnet. Diese prä-spezifizierte Vorgehensweise ist sowohl dem PRO SAP der Studie SPARTAN (S. 8) [11] als auch der Tabelle TRPO04L des SPARTAN CSR (siehe sowohl SPARTAN CSR S. 347 [7] als auch Abbildung 3) zu entnehmen. Durch diese Maßnahme kann der zur Analyse herangezogene Datensatz je Zyklus mehr Datenpunkte umfassen, als dies auf Basis der tabellarischen Darstellung der Rücklaufquoten zu erwarten ist.

Abbildung 3: EQ-5D VAS mittels MMRM; SPARTAN CSR S. 347

TPRO04L: FACT-P (FAPSI-8) Change from Baseline, Repeated Measures Mixed Effect Modeling; Intent-to-treat Population (Study ARN-509-003)

	Placebo		Apalutamide		LSMEAN Difference (Apalutamide - Placebo)	p-value ^b
	n	LSMEANS of change from baseline(SE) ^a	n	LSMEANS of change from baseline(SE) ^a		
ITT Population	401		806			
Cycle 2	390	-0.23 (0.19)	786	-0.20 (0.13)	0.04	0.8676
Cycle 3	382	-0.25 (0.19)	768	-0.36 (0.13)	-0.11	0.6406
Cycle 4	376	-0.41 (0.19)	749	-0.33 (0.14)	0.07	0.7543
Cycle 5	358	-0.30 (0.20)	731	-0.24 (0.14)	0.07	0.7851
Cycle 6	339	-0.51 (0.20)	706	-0.46 (0.14)	0.05	0.8305
Cycle 7	289	-0.43 (0.21)	688	-0.09 (0.14)	0.34	0.1793
Cycle 9	276	-0.53 (0.22)	656	-0.50 (0.14)	0.03	0.9209
Cycle 11	255	-0.43 (0.23)	630	-0.46 (0.15)	-0.03	0.9086
Cycle 13	208	-0.50 (0.25)	597	-0.44 (0.15)	0.05	0.8551
Cycle 17	161	-1.00 (0.28)	486	-0.58 (0.16)	0.42	0.1920
Cycle 21	99	-0.85 (0.34)	373	-0.71 (0.18)	0.14	0.7102
Cycle 25	62	-1.78 (0.42)	274	-0.86 (0.21)	0.92	0.0509
Cycle 29	44	-1.65 (0.51)	179	-0.34 (0.25)	1.32	0.0216

Note that FACT-P=Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate; FACT-P subscales: EWB=emotional well-being; FACT-G=Functional Assessment Cancer Therapy-General; FWB=functional well-being; PWB=physical well-being; PCS=prostate cancer; SFWB=social/family well-being; TOI=total outcome index PRS=Pain related subscale. FAPSI-8=pain, fatigue, weight loss, urinary difficulties, concern about the condition becoming worse
 Note: Due to significant amount of missing data during final treatment cycles, truncation is applied for all subsequent visits at the first visit where 90% or more of the subjects are missing for any endpoint and from either arm. This truncation cycle is applied across both treatment arms.
 Note: The End-of-Treatment assessment may occur at the last scheduled cycle or at some other time for subjects who discontinue. To avoid double-counting of assessments and to standardize the measurement points, the End-of-Treatment assessment will be parsed out to its appropriate cycle assessment.
^a LSMEANS are derived based on the mixed effects model with baseline, visit, treatment, visit by treatment interaction as fixed effects and individual subject as random effect.
^b Based on F-test comparing Apalutamide vs placebo.

Diese Vorgehensweise führt dazu, dass ein direkter Vergleich der tabellarischen Darstellung der Rücklaufquoten je Zyklus und der MMRM Auswertung je Zyklus nicht möglich ist, da erstere die für die Analyse erforderliche Zyklus-Zuordnung der zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs erhobenen Daten nicht berücksichtigt.

S. 47
Z. 4-18

Zitat aus der Nutzenbewertung

„Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: nicht eingeschlossen
 Die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen, zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom. Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunkts damit, dass der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie einen gravierenden Einschnitt in das

Leben der Patienten bedeutet. Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie gehe neben physischen Belastungen auch mit einem besonderen Risiko für potenziell auftretende Nebenwirkungen einher.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts zielt primär auf Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ab. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie SPARTAN direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen auf die Nebenwirkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über die Progression hinaus – analog dem Endpunkt Gesamtüberleben – notwendig gewesen.“

Anmerkung

Der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung stellt eine Zäsur im Behandlungsregime von HRM0CRPC Patienten dar und ist mit einem qualitativen Behandlungssprung verbunden. Dies folgt aus dem Umstand, dass neben den physischen Belastungen ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden Nebenwirkungen mit möglichem letalem Ausgang liegt. Diese Nebenwirkungen können nicht selten irreversibel (z.B. Polyneuropathien) sein oder aber bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikation mit sich bringen [12-14]. Eine Verzögerung der intravenösen Chemotherapie ist daher für Patienten, die im Behandlungsverlauf lediglich mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, durch die Verlängerung der symptomarmen Zeit von direkter Relevanz [15]. Eine Verzögerung der intravenösen Chemotherapie ist daher für Patienten, die im Behandlungsverlauf lediglich mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, durch die Verlängerung der symptomarmen Zeit von direkter Relevanz [15]. Darüber hinaus stellen die mit der Chemotherapie verbundenen zahlreichen Behandlungs- und Kontrolltermine eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. Aus den genannten Gründen handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf und somit die Schwere der Erkrankung widerspiegelt.

Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Vorgeschlagene Änderung

Aufgrund der vorgebrachten Erläuterungen zur Patientenrelevanz einer Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* sollte dieser Endpunkt nach Auffassung von Janssen zur Herleitung des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im gegenständlichen Indikationsgebiet HRM0CRPC herangezogen werden.

Aufgrund der in der Studie SPARTAN in beiden Datenschnitten nachgewiesenen bedeutsamen Risikoreduktion der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm und der damit einhergehenden Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potentiell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, ergibt sich für die Behandlung mit Apalutamid und ADT ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie SPARTAN nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie* werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

S. 49
Z. 4-16

Zitat aus der Nutzenbewertung

„Der pU präsentiert darüber hinaus Daten zu einer Schmerzsubskala des FACT-P. Diese beinhaltet alle 4 Fragen zu Schmerzen aus dem FACT-P. Die Subskala ist nicht validiert und wird auch nicht auf der Webseite FACIT.org für den FACT-P gelistet. Darüber hinaus ist es unklar, ob der Endpunkt im Protokoll präspezifiziert war. Daher wird dieser Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen sich bei den vom pU vorgelegten Auswertungen zur Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch der pU leitet selbst keinen Zusatznutzen auf Basis der Schmerzsubskala des FACT-P ab.

Allgemein ist anzumerken, dass der Endpunkt Schmerz in der vorliegenden Indikation eine besondere Bedeutung hat. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum der pU keinen separaten patientenberichteten Fragebogen zum Endpunkt Schmerzen in der Studie SPARTAN eingesetzt hat. Dies wäre durchaus möglich gewesen: Zur Erhebung von Schmerzen existieren validierte Instrumente wie beispielsweise der Brief Pain Inventory – Short Form.“

Anmerkung:

Aus Sicht von Janssen ist die schmerzspezifische Subskala des *FACT-P* geeignet, um den Schmerz von Patienten mit Prostatakarzinom in der genannten Indikation abzubilden. Dies wird im Folgenden begründet. Die Analysen unter Verwendung der schmerzspezifischen Subskala des *FACT-P* waren zudem präspezifiziert [11].

Das generische und validierte Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, *FACT-G*, setzt sich unmittelbar aus 27 Items zusammen, unterteilt in die Subskalen physisches Wohlbefinden (engl. physical well-being), soziales/ familiäres Wohlbefinden (engl. social/ family well-being), emotionales Wohlbefinden (engl. emotional well-being) und funktionelles Wohlbefinden (engl. functional well-being) [16]. Ergänzend dazu ist der *FACT-P* eine validierte Erweiterung des *FACT-G* um 12 Items, welche

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SPARTAN von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens *FACT-P* erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des *FACT-P* werden daher nur ergänzend dargestellt.

mit dem FACT-G korreliert. Dabei handelt es sich um 12 Prostatakarzinom-spezifische Items, genannt Prostate Cancer Subscale (PCS), zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom [16].

Der Trial Outcome Index und die schmerzspezifische Subskala (engl. pain related subscale) stellen weitere Domänen des *FACT-P* dar, indem spezifische Items kombiniert aus dem *FACT-P* extrahiert und zusammengestellt werden [17]. Die Zusammenstellung an Fragen der schmerzspezifischen Subskala besteht aus Item P1 „*I have aches and pains that bother me*“, Item P2 „*I have certain parts of my body where I experience pain*“, Item P3 „*My pain keeps me from doing things I want to do*“ und Item GP4 „*I have pain*“ [18]. Dabei handelt es sich um Fragen, welche auf einer Skala von 0 „*Not at all*“ bis 4 „*Very much*“ zu beantworten gilt [19]. Dabei handelt es sich um Fragen, welche auf einer Skala von 0 „*Not at all*“ bis 4 „*Very much*“ zu beantworten gilt [19].

In einer Publikation von Robinson et al. 2013 wurden Schmerzen in der Indikation des Prostatakarzinoms über drei verschiedene patientenberichtete Fragebögen hinweg erfasst und miteinander verglichen. Bei diesen drei Fragebögen handelte es sich um den Present Pain Intensity, Brief Pain Inventory (BPI) und den *FACT-P* speziell der schmerzspezifischen Subskala. Im Ergebnis zeigt die Arbeit von Robinson, dass die schmerzspezifische Subskala des *FACT-P* und der BPI nahezu identisch den Schmerz von Prostatakarzinompatienten identifizieren können. [19] Dies zeigt aus Sicht von Janssen, dass auch der Einsatz von PRS zur Erhebung von Schmerzen angemessen ist.

Im Einklang mit der Kritik des IQWiGs ist auch Janssen der Meinung, dass das Auftreten von Schmerzen besonders in der Indikation der bisher asymptomatischen Patienten mit Prostatakarzinom eine besondere Bedeutung beigemessen werden sollte. Die Erfassung von Schmerzen wurde zum einen durch die Teilkomponente des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* aufgenommen. Zum anderen wurde die Analyse zur schmerzspezifischen Subskala des patientenberichteten Fragebogen *FACT-P*, welche im PRO SAP (zu entnehmen dem SAP, S. 53 [20]) prä-spezifiziert worden ist, dargestellt.

	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Die schmerzspezifische Subskala des <i>FACT-P</i>, die im Vergleich zum BPI nahezu identisch den Schmerz von Prostatakarzinompatienten abbildet, sollte als unterstützende Evidenz bei der Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen werden.</p>	
<p>S. 51 Z. 10-14</p> <p>[...]</p> <p>Z. 26-31</p>	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung</u></p> <p>„Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3). Zusätzlich zur SOC-Ebene legt der pU Ergebnisse für die SMQ Hautausschlag vor. Diese ist zwar dafür geeignet, die Ereignisse sensitiver zu erfassen. Es liegen allerdings ausschließlich Ereigniszeitanalysen für die Ebene der UEs vor, nicht allerdings für die für die Bewertung maßgeblich relevanten schweren UEs.</p> <p>[...]</p> <p>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs). Die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen beinhaltet sowohl den PT Sturz als auch größtenteils PTs zu Frakturen, die der pU als UEs vom besonderen Interesse definiert (siehe oben). Diese werden vom pU getrennt als PT Sturz und modifizierte SMQ Frakturen dargestellt, allerdings ausschließlich auf UE-Ebene, und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Die im Dossier präsentierten Tabellen 4-70 bis 4-74 enthalten für alle <i>UE von speziellem Interesse</i> die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen über jede Hauptkategorie der Verträglichkeit. Eine zusammenfassende Diskussion und Einordnung der Ergebnisse, auch unter Berücksichtigung der korrespondierenden SOCs, findet sich sowohl in den Kapiteln 4.1.6.4.6.1 bis 4.1.6.4.6.5 als auch in den Kapiteln 4.4.2.4.6.1 bis 4.4.2.6.4.6.5 des eingereichten Nutzendossiers.</p>	

S. 62
Z. 3-7

Zitat aus der Nutzenbewertung

„Der pU weist die Kosten für Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix sowie die Kosten einer chirurgischen subkapsulären Orchiektomie aus. Es wird davon ausgegangen, dass im Falle einer chirurgischen Kastration, diese bereits erfolgt ist. Daher wird in dieser Bewertung ausschließlich die medikamentöse bestehende konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) berücksichtigt.“

Anmerkung

Janssen folgt im eingereichten Dossier der vom Gemeinsamen Bundesausschuss im Beratungsgespräch vom 10. Januar 2018 beschriebenen zVT [3], die folgendermaßen definiert ist: „Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.“ Janssen gibt daher bei der Aufstellung der Kosten in den Kapiteln 3.3.1 bis 3.3.5 von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien an.

Literaturverzeichnis

1. Janssen Research & Development, *Clinical Study Protocol. SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. Protocol ARN-509-003 Amendment 9. 3 March 2019. EDMS-ERI-70784696; 11.0. 2019.*
2. Janssen Research & Development, *Supplemental Statistical Analysis Plan (SAP) for Overall Survival (OS) and Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy(CytoChemo). SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic(M0)Castration-Resistant Prostate Cancer ARN-509-003; Phase 3. 4 March 2019. EDMS-ERI-178731854, 1.0. 2019.*
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-261. Wirkstoff: Apalutamid. Datum des Gesprächs: 10.01.2018. 2018.*
4. Janssen-Cilag GmbH, *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen . Stand:18.01.2019. 2019.*
5. Janssen-Cilag GmbH, *Janssen Interimsanalyse 2 der Studie SPARTAN, 2. Datenschnitt. 3. April 2019. 2019.*
6. Janssen-Cilag International NV, *Crossover-Bericht SPARTAN Trial – IA2 : adjustment of OS HR for the presence of crossover. 11 April 2019. 2019.*
7. Janssen Research & Development, *Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer Selective Prostate AR Targeting with ARN-509 (SPARTAN). Protocol ARN-509-003; Phase 3. JNJ-56021927 (apalutamide). 25.09.2017. EDMS number: Report Body: EDMS-ERI-130332582, 1.0. 2017.*
8. IQWiG, *IQWiG-Berichte – Nr. 726 Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 26.02.2019 2019.*
9. Fizazi, K., et al., *Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med, 2019. 380(13): p. 1235-1246.*
10. Janssen-Cilag GmbH, *Reanalysen zur Surrogatvalidierung. 2019.*
11. Janssen Research & Development, *Patient Reported Outcomes (PRO). Statistical Analysis Plan (SAP). SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ARN-509-003; Phase 3. 26.06.2017. Document No. EDMS-ERI-144883631; 3.0. 2017.*
12. Casey, R.G., N.M. Corcoran, and S.L. Goldenberg, *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. Asian J Androl, 2012. 14(2): p. 226-31.*
13. Cheng, K.K. and D.T. Lee, *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): p. 127-37.*

14. Fukuta, F., 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): p. 682-7.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), *Tragende Gründe zum 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 – Palbociclib vom 18. Mai 2017*. 2017.
16. Webster, K., D. Cella, and K. Yost, *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes, 2003. **1**: p. 79.
17. Esper, P., et al., *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument*. Urology, 1997. **50**(6): p. 920-8.
18. Robinson, D.W., Jr., et al., *Pain questionnaire performance in advanced prostate cancer: comparative results from two international clinical trials*. Qual Life Res, 2013. **22**(10): p. 2777-86.
19. FACIT, *FACT-P (Version 4) English (Universal) Stand: 19 November 2007*. 2007.
20. Janssen Research & Development, *Statistical Analysis Plan (SAP). SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ARN-509-003; Phase 3S. Version 7.0. 26.06.2017. Document No. EDMS-ERI-80096900; 7.0. 2017*.

5.2 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	16. Mai 2019
Stellungnahme zu	Apalutamid / Erleada®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller von Cabazitaxel (Jevtana®) und Wettbewerber im therapeutischen Gebiet „Prostatakarzinom“ möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Apalutamid (Erleada®) im Anwendungsgebiet „nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom“ Stellung nehmen.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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. 6	<p>Endpunkt symptomatische Progression</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Apalutamid (Erleada®) im Anwendungsgebiet „nichtmetastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ ist folgendes auf S. 6 zu entnehmen:</p> <p>„Die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression in der Studie SPARTAN ist zu begrüßen. Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in der Studie erfolgt, ist unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Es ist unklar,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.“</p> <p>Sanofi begrüßt ebenfalls, dass der kombinierte Endpunkt symptomatische Progression in der Studie SPARTAN erhoben wurde und auch vom IQWiG als patientenrelevant anerkannt wird. Für Sanofi ist aber nicht nachvollziehbar, warum nicht auch die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts in die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen worden sind, sondern nur der kombinierte Endpunkt allein.</p>	
S. 54	<p>Surrogatvalidierung</p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Apalutamid (Erleada®) im Anwendungsgebiet „nichtmetastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ ist folgendes auf S. 54 zu entnehmen:</p> <p>„Der pU führt Analysen durch, um zu zeigen, dass für die beobachtete Effektschätzung zum MFS der Studie SPARTAN mit hoher Sicherheit ein Effekt auf das Gesamtüberleben</p>	<p>Zu der Fragestellung, ob das MFS als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland 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>vorherzusagen ist. Der breite Validierungsansatz des pU ist nicht geeignet, den Endpunkt MFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation des nmCRPC zu validieren.“</p> <p>Sanofi möchte kritisch anmerken, dass schon wieder eine Surrogatvalidierung an den hohen Anforderungen des IQWiG gescheitert ist. Auch wenn die angewendete korrelationsbasierte Methodik des pharmazeutischen Unternehmens laut IQWiG grundsätzlich geeignet ist, sind die vom IQWiG aufgestellten Hürden für eine erfolgreiche Surrogatvalidierung fast unmöglich zu überwinden.</p>	
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	22. Mai 2019
Stellungnahme zu	Apalutamid/ Erleada®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.05.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet von Apalutamid (Erleada®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation fest.</p> <p>Das IQWiG schließt aus seiner Bewertung den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz aus.</p> <p>Aus Sicht von MSD bedeutet das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Prostatakarzinom spielt eine Verzögerung einer</p>	<p>Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.</p> <p>Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen. Aus vorgenannten Gründen schlägt MSD vor, den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ in der vorliegenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie SPARTAN nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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

5.4 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	20. Mai 2019
Stellungnahme zu	Apalutamid/Erleada®
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt kann nicht nachvollzogen werden, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) den primären Endpunkt Metastasen-freies Überleben (MFS) als nicht patientenrelevant anerkennt. Hierbei ist insbesondere darauf hinzuweisen, dass:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metastasen die Symptomatik des Prostatakarzinoms negativ beeinflussen (1). - Metastasen eine psychische Belastung für den Patienten bedeuten (1). - Die <i>U.S. Food and Drug Administration</i> (FDA) und die <i>European Medicines Agency</i> (EMA) MFS als primären Endpunkt in SPARTAN und PROSPER anerkannt haben (2,3). - Die Validierungsstudie von Xie <i>et al.</i> die Korrelation zwischen „MFS“ und „OS“ nachweist (4). - Smith <i>et al.</i>, (5) sowie Bhindi und Karnes (6) diesen Zusammenhang in einem nmCRPC-Kollektiv bestätigen. <p>Astellas fordert daher, den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ (MFS) per se als patientenrelevant und zusätzlich als Surrogat für das „Gesamtüberleben“ (OS) anzuerkennen.</p>	<p>Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie SPARTAN über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.</p> <p>Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Apalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert.</p> <p>Inwieweit sich das unter Apalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.</p>
Der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie“ wird nicht als relevant für Patienten angesehen und vom IQWiG nicht weiter	Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt. Dies ist unverständlich da:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapien grundsätzlich mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sind (1). - Weitere Nebenwirkungen ein Therapiemanagement mit zusätzlichen Medikamenten erforderlich machen (1). - Prostatakarzinom meist alte, multimorbide Patienten betrifft. - Weitere Medikamente das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen bergen. - In anderen Verfahren die „Zeit bis zur nächsten Chemotherapie“ durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) als patientenrelevant angesehen wurde (7,8). - Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in anderen Verfahren die Endpunkte „<i>Time to first subsequent therapy</i>“ bzw. „Zeit bis zur Chemotherapie“ als patientenrelevant einstuft (9,10). <p>Astellas fordert daher, den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn der nächsten Chemotherapie“ als patientenrelevant anzuerkennen</p>	<p>Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.</p> <p>Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie SPARTAN nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
Die Ereigniszeitanalysen des Endpunktes „Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS)“ um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte wird nicht als validiert angesehen und daher vom IQWiG nicht weiter berücksichtigt. Dies ist unverständlich da: <ul style="list-style-type: none">- Responderanalysen auf Basis einer <i>minimal important difference</i> (MID) Vorteile gegenüber Mittelwertsvergleichen in der Beurteilung der klinischen Relevanz zeigen.- In früheren Verfahren dieser Endpunkt auf Basis der Responsekriterien vom G-BA anerkannt wurde und diesbezüglich Konsistenz zu erwarten ist.	Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Astellas fordert, dass der Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ auf Basis der Responsekriterien ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte anerkannt wird und in die Zusatznutzenbewertung einfließt.	Zeit bis zur Verschlechterung.
<p>Weiterhin ist die vom IQWiG durchgeführte Saldierung der Nebenwirkungen nicht nachvollziehbar und inkonsistent zu anderen Bewertungen.</p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Apalutamid zeigt – identisch mit der PROSPER-Studie (11) – einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Vorteil bei den Nebenwirkungen im Bereich der Niere und Harnwege. Dem gegenüber stehen jedoch im Falle von Apalutamid für schwerwiegende / schwere UEs ein Hinweis auf einen erheblichen Schaden für „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, ein Anhaltspunkt für einen geringen Schaden bei „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Schaden bei „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“.</p> <p>Darüber hinaus liegen Anhaltspunkte für nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen bei „Arthralgie“ (Ausmaß: geringer Schaden), „Erkrankungen des Nervensystems“ (Ausmaß: geringer Schaden) und „Hypothyreose“ (Ausmaß: beträchtlicher Schaden) vor.</p> <p>Nichtsdestotrotz schlussfolgert das IQWiG, im Falle von Apalutamid <i>„Den positiven Effekten stehen ein Hinweis und mehrere Anhaltspunkte für negative Effekte mit teils erheblichem und beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Diese negativen</i></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Effekte wiegen die positiven Effekte, die zum Teil ein erhebliches Ausmaß erreichen, jedoch nicht komplett auf.</i> Die negativen Effekte in Nebenwirkungen heben also den positiven Effekt in Nebenwirkungen nicht komplett auf.</p> <p>Dies ist inkonsistent zur Bewertung von Enzalutamid (11). Hier liegt auf der Seite der positiven Effekte neben dem erheblichen Zusatznutzen für „Erkrankungen der Niere und Harnwege“ (schwere UE) auch noch bei der Subgruppe „Gleason Score ≤ 7“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß bei „Harnwegsinfektionen“ (UE) vor.</p> <p>Auf der Schadenseite bei schwerwiegenden/schweren UEs stehen dem lediglich zwei Anhaltspunkte für einen Schaden bei „Erkrankungen des Nervensystems“ (Ausmaß: gering) sowie „Fatigue“ (Ausmaß: beträchtlich) und drei Anhaltspunkte in der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen“ bei „Appetitabnahme“ (Ausmaß: beträchtlich), „Gefäßerkrankungen“ (Ausmaß: gering) sowie bei Patienten ≥ 75 Jahre „Sturz“ (Ausmaß: beträchtlich). Nichtsdestotrotz saldiert hier das IQWiG, anders als bei Apalutamid, dass sich positive und negative Effekte aufheben.</p> <p>Astellas fordert eine transparente, nachvollziehbare und konsistente Vorgehensweise des IQWiG bei der Saldierung des Zusatznutzens.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch in einer Abwägungsentscheidung keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens haben.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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)

Literaturverzeichnis

1. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübber, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0 – April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 04.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.
2. Beaver, J. A., Kluetz, P. G., Pazdur, R. Metastasis-free Survival – A New End Point in Prostate Cancer Trials. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2458-2460.
3. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 23.07.2015. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance_en-0.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2015.
4. Xie, W., Regan, M. M., Buyse, M., Halabi, S., Kantoff, P. W. et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(27): 3097-3104.
5. Smith, M. R., Mehra, M., Nair, S., Lawson, J., Small, E. J. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(15_suppl): 5032-503.
6. Bhindi, B., Karnes, R. J. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European Urology* 2018.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Aufhebung des Orphan Drug Status, neues Anwendungsgebiet). Olaparib [online]. Stand: 08.10.2018. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/olaparib/olaparib-dgho-stellungnahme-20181008.pdf/view> [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug). Niraparib [online]. Stand: 05.04.2018. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/niraparib/niraparib-ovarialkarzinom-dgho-stellungnahme-20180405.pdf> [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib [online]. Stand: 01.09.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2015.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 – Ribociclib [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dossierbewertung. Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 726 [online]. Stand 26.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf [Zugriff: 22.05.2019]. 2019.

5.5 Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Urologen e.V.

Datum	<< 22. Mai 2019 >>
Stellungnahme zu	<< Apalutamid / Erleada® >>
Stellungnahme von	<< Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Berufsverband der Deutschen Urologen e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus unserer Sicht stellt die Anwendung von Apalutamid einen	
beträchtlichen Zusatznutzen bei der Behandlung des Prostatakar-	
zinoms dar.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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

5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	23. Mai 2019
Stellungnahme zu	Apalutamid (Prostatakarzinom), Nr. 762, A19-09, Version 1.0, Stand: 29.04.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Indikation</u></p> <p>Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die vierthäufigste Krebstodesursache bei Männern (1). Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt 59.620 Fälle pro Jahr (Stand 2013) (2). 2016 verstarben 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 Androgendeprivationstherapie (ADT) meist die erste systemische Therapie. Sie erfolgt operativ (bilaterale Orchiektomie) 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). Dabei muss aber 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> <p>Apalutamid (Erleada®) ist zur Behandlung erwachsener Männer mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht-metastasiertem 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-Analogen fortgeführt werden (4).</p> <p>Apalutamid wirkt als Antihormontherapie und ist ein oraler, selektiver Androgenrezeptor(AR)-Inhibitor, der direkt an die ligandenbindende Domäne des AR bindet. Dadurch wird das Andocken von Testosteron und die dadurch vermittelte Transkription verhindert. Die antitumorale Aktivität von Apalutamid besteht daher aus einer Verminderung der Proliferation von Tumorzellen und Steigerung der Apoptose. Apalutamid zeigt keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor.</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)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9; Dossier pU Modul 4A S. 46–47</p>	<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: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Apalutamid</p> <table border="1" data-bbox="300 667 1173 1018"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 667 757 707">Indikation</th> <th data-bbox="757 667 1173 707">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 707 757 858">Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen</td> <td data-bbox="757 707 1173 858">abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT^b</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="300 858 1173 1018"> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) verweist auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA, bei dem die ZVT wie folgt definiert wurde: das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Er gibt an, der Festlegung des G-BA zur ZVT zu folgen und gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV die konventionelle ADT als ZVT auszuwählen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: ZVT</p> <p>Die AkdÄ stimmt der ZVT zu. Bei Patienten unter ADT mit asymptomatischem PSA-Anstieg ohne Nachweis von Metastasen</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b	<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p>		
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a							
Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b							
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und ohne eine sinnvolle lokoregionäre Behandlungsoption ist die Beibehaltung der ADT unter klinischen, laborchemischen und bildgebenden Kontrollen zulassungskonform. Die weiteren verfügbaren systemischen Therapien mit belegter lebensverlängernder Wirkung Abirateron, Docetaxel und Radium-223-Dichlorid sind erst bei nachgewiesener Metastasierung zugelassen. Auch die Zulassung für Enzalutamid war bis Oktober 2018 auf metastasierte Krankheitsstadien begrenzt. Somit war Enzalutamid beim Abschluss der Patientenrekrutierung für die SPARTAN-Studie noch nicht für Patienten ohne Metastasennachweis zugelassen und eine Berücksichtigung des Wirkstoffs als ZVT nicht möglich.</p> <p>Vom aktuellen Zulassungsstatus her wäre Enzalutamid für diese Patienten eine Option. Ein signifikanter Einfluss auf das Überleben, die Symptomatik oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht nachgewiesen. Zudem ergaben sich keine Vorteile, aber auch keine relevanten Nachteile bezüglich der Nebenwirkungen. Der G-BA beschloss – der IQWiG-Bewertung folgend –, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Der Beschluss wurde befristet, um die Ergebnisse einer Interimsanalyse der PROSPER-Studie zum Endpunkt Gesamtüberleben bewerten zu können (5).</p> <p>Anzumerken ist, dass eine ADT nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie nur dann als Standardtherapie bei einer PSA-Progression ohne Metastasierungsnachweis gilt, wenn die PSA-Verdoppelungszeit < 3 Monate beträgt, symptomatische lokale Progression oder nachgewiesene Fernmetastasierung vorliegen (3). Zudem wurden in der herangezogenen SPARTAN-Studie unabhängig von eventuellen neuen Symptomen regelmäßig</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>radiografische Untersuchungen (alle 4 Monate) durchgeführt. Diese engmaschige bildgebende Überwachung geht über die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie hinaus.</p> <p>Anzumerken ist, dass es in der klinischen Praxis oft schwierig ist, Patienten mit asymptomatischem kastrationsnaivem oder kastrationsrefraktärem PSA-Anstieg die Sinnhaftigkeit eines beobachtenden Verhaltens zu vermitteln und ein starker Behandlungswunsch bei vielen Patienten besteht.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 10–22;</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 56–75, 88–98;</p>	<p><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign und Endpunkte</u></p> <p>Der pU legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der Zulassungsstudie SPARTAN vor. SPARTAN ist eine noch laufende, internationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (6;7). Eingeschlossen wurden 1207 erwachsene Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC, das als eine PSA-Verdopplungszeit (PSA Doubling Time, PSADT) von ≤ 10 Monate definiert war. Die PSADT wurde anhand von drei PSA-Werten ermittelt, die während einer bestehenden, kontinuierlichen ADT gemessen wurden. Alle Patienten erhielten weiterhin ADT und wurden im Verhältnis 2:1 auf Apalutamid (n = 806) und Placebo (n = 401) randomisiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung nach PSADT (> 6 Monate vs. ≤ 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen wie Bisphosphonaten und Denosumab (ja vs. nein) und Vorliegen lokoregionärer Erkrankung (N0 vs. N1) (7).</p> <p>Die Patienten waren bei Randomisierung im Median 74 Jahre alt, hatten keine Symptome durch das Prostatakarzinom, keine (N0) oder nur pelvine LK < 2 cm (N1), einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 84</p>	<p>zuvor keine Antiandrogene der 2. Generation (z. B. Enzalutamid), Chemotherapie, Abirateronacetat, Ketoconazol, radiopharmazeutische Substanzen oder Immuntherapie erhalten (7).</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation (Apalutamid 240 mg/d, anfangs in acht, später in vier Einzeldosen) erfolgte bis zur dokumentierten radiografischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder inakzeptabler Toxizität. Primärer Endpunkt war das metastasenfremie Überleben (MFS). Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), symptomatische Progression, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Studiendauer ist ereignisgesteuert bis zum Auftreten von 372 Ereignissen im primären Endpunkt (Tod oder Fernmetastasen) prädefiniert.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pU die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 19.05.2017 vor.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht der pU folgende Endpunkte heran:</p> <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <p>Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metastasenfrees Überleben (MFS) (kombinierter Endpunkt aus „Zeit bis zur Metastasierung“ und „Zeit bis zum Tod“), erhoben durch regelmäßige, unabhängig von den Symptomen durchgeführte Bildgebung, die durch ein unabhängiges Komitee bewertet wird 	

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"> • Zeit bis zur Metastasierung (TTM) • radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) • Zeit bis zur symptomatischen Progression (Entwicklung eines skelett-bezogenen Ereignisses, Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie oder Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie) • Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie • Gesundheitszustand, gemessen über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) • PSA-Ansprechrage (Anteil der Patienten, die einen mindestens 50-prozentigen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) aufweisen) • Zeit bis zur PSA-Progression • zweites progressionsfreies Überleben (PFS-2): Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten, durch den Prüfarzt dokumentierten Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) während der ersten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder Tod <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 43 S. 54–57;</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 43–49</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-P) <p>Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) • schwere UE (Common Toxicity Criteria Adverse Events(CTCAE)-Grad ≥ 3) • schwerwiegende UE (SUE) • Therapieabbruch aufgrund von UE • Tod aufgrund von UE • UE von speziellem Interesse <p>Bewertung des IQWiG: Studiendesign und Endpunkte</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt MFS als Surrogat für Gesamtüberleben nicht, weil die vom pU vorgelegten Analysen als nicht geeignet eingestuft werden, um die Validität des Surrogats MFS für das Gesamtüberleben für die vorliegende Indikation zu belegen. Maßgeblich dafür ist aus Sicht des IQWiG, dass die untersuchte Indikation und Therapiesituation der Patienten aus den meisten vom pU eingeschlossenen Studien nicht hinreichend ähnlich ist mit der Therapiesituation der Patienten mit nmCRPC. Während sich die Patienten dieser Validierungsstudien in einer früheren, kurativen Therapiesituation befinden, werden Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC nicht als kurativ behandelbar eingestuft.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt zudem folgende Endpunkte aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht: TTM, rPFS, PFS-2, PSA-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechrate, Zeit bis zur PSA-Progression und Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Studiendesign und Endpunkte</p> <p>Bei allen Patienten bestand ein signifikanter PSA-Anstieg unter laufender ADT, 73 % hatten zusätzlich ein Antiandrogen der 1. Generation (z. B. Bicalutamid) erhalten. Die Indikation für diese Vortherapien wird nicht mitgeteilt. Nach der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird im Fall einer PSA-Progression eine ADT für metastasenfrem Patienten nur im Fall einer PSA-Verdoppelungszeit < 3 Monate oder bei symptomatischer Lokalprogression empfohlen. Damit ist aus Sicht der AkdÄ die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag eingeschränkt.</p> <p>Es ist anzunehmen, dass den behandelnden Ärzten der PSA-Verlauf ihrer Patienten bekannt war. Durch diese Kenntnis ist eine effektive Verblindung für die Mehrzahl der Patienten nicht gewährleistet. Bei PSA-Abfall im Apalutamid-Arm und bei anzunehmendem weiterem Anstieg des PSA im Placebo-Arm ist für den Arzt das Behandlungsregime erkennbar. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morbidität, Lebensqualität und zur Toxizität wird hierdurch erheblich vergrößert.</p> <p>Zudem erscheint die Studienpopulation hochgradig inhomogen. Die Patienten waren initial operiert bzw. initial bestrahlt bzw. initial ohne Lokaltherapie, Einzelheiten zu den Vortherapien werden nicht berichtet. Des Weiteren werden keine Angaben zur Indikation für die laufende ADT und zur Dauer der bisherigen ADT gemacht.</p> <p>Wenn das Vorziehen einer der sequenziellen Therapieoptionen untersucht werden soll, ist die konsequente Durchführung der</p>	<p>Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden. Es liegen keine Informationen hinsichtlich der Umstände zur Einleitung einer Androgendeprivationstherapie vor, die eine abschließende Beurteilung der Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext erlauben würden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>etablierten Folgetherapien zwingend erforderlich. Dies gilt in ganz besonderem Maße für Patienten der Kontrollgruppe, die im Vergleich zum Verum-Arm bereits eine Therapielinie weniger erhalten haben. Es bleibt unklar, warum nur 77,8 % der Patienten im Kontrollarm und nur 52,5 % im Apalutamid-Arm eine adäquate Folgetherapie erhielten, obwohl in der Publikation eine regelhafte Versorgung mit Abirateron/Prednison sowie regelmäßige Nachuntersuchungen im Follow-up im Fall einer Metastasierung angegeben werden. Auch wenn eine Folgetherapie im Verum-Arm sogar seltener erfolgte, bleibt für die Patienten im Kontrollarm ein größerer Schaden, da 22 % von ihnen nach Metastasendiagnose keine der lebensverlängernden Behandlungen (Abirateron/Enzalutamid/Docetaxel/Radium-223) erhielten, während die 47 % nicht weiterbehandelten Patienten aus dem Verum-Arm mit Apalutamid immerhin bereits eine Therapie erhalten haben, von der ein ähnlicher OS-Effekt wie bei Enzalutamid zu vermuten ist. Eine Verzerrung des OS <i>zugunsten</i> des Apalutamid-Arms ist daher anzunehmen.</p>									
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 22–28; Dossier pU Modul 4A S. 101–176</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>Für den Endpunkt OS zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,3 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Tabelle 2 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="300 1273 1173 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 1273 421 1347">Endpunkt</th> <th data-bbox="421 1273 696 1347">Apalutamid + ADT (N = 806)</th> <th data-bbox="696 1273 972 1347">Placebo + ADT (N = 401)</th> <th data-bbox="972 1273 1173 1347">Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1347 421 1385"></td> <td data-bbox="421 1347 696 1385">Mediane Zeit bis zum</td> <td data-bbox="696 1347 972 1385">Mediane Zeit bis zum</td> <td data-bbox="972 1347 1173 1385">HR (95 % CI)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 806)	Placebo + ADT (N = 401)	Apalutamid vs. Placebo		Mediane Zeit bis zum	Mediane Zeit bis zum	HR (95 % CI)	
Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 806)	Placebo + ADT (N = 401)	Apalutamid vs. Placebo							
	Mediane Zeit bis zum	Mediane Zeit bis zum	HR (95 % CI)							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	p-Wert
	OS	n. e. 62 (7,7)	39,03 (39,03–n. b.) 42 (10,5)	0,7 (0,47–1,04) p = 0,076
<p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N bzw. n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben</p>				
<p>Morbidität</p> <p>Die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt symptomatische Progression sind in Tabelle 3 dargestellt. Signifikante Vorteile zeigten sich dabei <i>zugunsten</i> von Apalutamid beim Endpunkt symptomatische Progression sowie bei den einzelnen Ereignissen dieses Endpunktes.</p> <p>Tabelle 3 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p>				
	Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 806)	Placebo + ADT (N = 401)	Apalutamid vs. Placebo
		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	HR (95 % CI) p-Wert
	Symptomatische Progression	n. e. 64 (7,9)	n. e. (36,83–n. b.) 63 (15,7)	0,45 (0,32–0,63) p < 0,001

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)	n. e. 25 (3,1)	n. e. 18 (4,5)	0,62 (0,34–1,14) p = 0,127	
	Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie	n. e. 35 (4,3)	n. e. (36,83–n. b.) 28 (7,0)	0,56 (0,34–0,92) p = 0,022	
	klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie	n. e. 18 (2,2)	n. e. 24 (6,0)	0,34 (0,18–0,62) p < 0,001	
	<p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N bzw. n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigte sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 301–302</p>	<p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-P erhoben. Der Fragebogen FACT-P besteht aus fünf Subskalen. Die vier Domänen des generischen Fragebogens (FACT-G) werden zur Evaluation des physischen Wohlbefindens (Physical Well-Being, PWB), des sozialen Wohlbefindens (Social/Family Well-Being, SFWB), des funktionalen Wohlbefindens (Functional Well-Being, FWB) und des emotionalen Wohlbefindens (Emotional Well-Being, EWB) eingesetzt. Zudem erfasst eine Subskala die Prostatakarzinom-spezifischen Beeinträchtigungen durch krankheitsspezifische Symptomatik (Prostate Cancer Subscale, PCS). Erhoben wurden die Daten zur Baseline, anschließend in der Behandlungsphase sowie während der Langzeitnachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende.</p> <p>Der pU legt neben Daten zu den fünf Subskalen und zum Gesamtscore des FACT-P zusätzlich Daten zu verschiedenen Kombinationen der Subskalen des FACT-P vor wie Auswertungen zu FACT-G, Trial Outcome Index (TOI, bestehend aus der Summe der physischen, funktionellen und prostatakrebsbezogenen Subskalen PWB, FWB und PCS) sowie zur Pain Related Subscale (PRS, Schmerzsubskala) bestehend aus vier schmerzbezogenen Fragen der PCS und PWB. TOI und PRS wurden in der SPARTAN-Studie nicht ausgewertet, sondern lediglich post-hoc für die Nutzenbewertung vom pU herangezogen.</p> <p>Für die Zeit bis zur Verschlechterung sowie für die Zeit bis zur Verbesserung zeigte sich weder im Gesamtscore des FACT-P noch</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 30;</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 233–268</p>	<p>in den einzelnen Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Bei der Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzen gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala (PRS) des FACT-P zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Apalutamid sowohl bei einer minimalen klinischen Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) von 2 Punkten (Hazard Ratio (HR) 1,31; 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,08–1,58; p = 0,0064), als auch bei einer MID von 3 Punkten (HR 1,34; 95 % CI 1,07–1,68; p = 0,0109). Anhand von diesem Ergebnis leitet der pU aber weder einen Zusatznutzen noch einen geringeren Nutzen ab.</p> <p>Es erfolgte eine Nachbeobachtung für Überleben, symptomatische Progression bis Lost to follow-up, Tod oder Widerruf; für Gesundheitszustand und Lebensqualität bis zwölf Monate nach Progression; für UE bis 28 Tage nach Therapieabbruch.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass Gesundheitszustand und Lebensqualität nicht einheitlich bis zwölf Monate nach Progression erfolgte, sondern ggf. bis zum Beginn einer Nachfolgetherapie, was unter Apalutamid in 21,7 % und unter Placebo in 55,4 % der Fall war. Es schätzt die Daten zu Gesundheitszustand und Lebensqualität deshalb auch als hochverzerrt ein.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Der pU untersucht eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen. Diese Untersuchung war für die Endpunkte OS und MFS in der Studie SPARTAN a priori definiert. Zudem führt der pU die Untersuchung für die Endpunkte TTM, rPFS, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie und PFS-2 durch. Folgende</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 54–57;</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 314–357</p>	<p>Subgruppenmerkmale werden herangezogen: Alter (< 65 Jahre/≥ 65 bis < 75 Jahre/≥ 75 Jahre); Ethnie (weiß, schwarz, asiatische Herkunft, andere Herkunft); Region (Nordamerika/Europa/Rest der Welt); PSADT (≤ 6 Monate/ > 6 Monate); Anzahl vorheriger Hormontherapien (1, ≥ 2, unbekannt); ECOG-Status zur Baseline (0, 1); PSA-Wert zur Baseline (≤ Median, > Median); knochenerhaltende Substanzen (ja, nein) und lokoregionäre Erkrankung (N0, N1).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt nur die präspezifizierten Analysen bezüglich der Merkmale Alter, Region, PSADT und lokoregionäre Erkrankung für die Endpunkte OS und MFS. Diese Analysen zeigten bei keinem Endpunkt eine mögliche Effektmodifikation.</p> <p>Der pU präsentiert einige statistisch signifikante, quantitative und qualitative Interaktionen z. B. für den Endpunkt MFS und die Merkmale Alter und lokoregionäre Erkrankung, für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression und die Subgruppe ECOG-Status zur Baseline sowie in der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität für mehrere Subskalen und Merkmale. Aus Sicht des pU lässt sich dabei kein eindeutiger Zusammenhang erkennen, sodass sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären lässt. Daher geht der pU von falsch-positiven Ergebnissen aufgrund multiplen Testens aus.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Nutzen-Endpunkte</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass das Vorgehen des pU nicht geeignet ist, um die Validität von MFS als Surrogat für das OS bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC abzuleiten. Somit kann nicht abgeleitet werden, dass der statistisch signifikante Effekt im Endpunkt</p>	<p>Zu der Fragestellung, ob das MFS als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MFS mit einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS assoziiert sein wird.</p> <p>Das MFS wird als primärer kombinierter Endpunkt vom pU als patientenrelevant bewertet. Die Bildgebung wurde regelmäßig, auch unabhängig von Symptomen durchgeführt. Das MFS ist somit nicht unmittelbar patientenrelevant – mittelbar allerdings als Folge der Befunde in der Bildgebung (Therapieeskalation, Belastung der Patienten etc.). Die Bewertung der Bildgebung erfolgte zwar durch ein verblindetes unabhängiges Komitee, dennoch dürften die behandelnden Ärzte die Bilder auch gesehen haben und dadurch zum Teil auch entblindet gewesen sein.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG auch bezüglich der Nichtberücksichtigung folgender vom pU präsentierter Endpunkte zu: TTM, rPFS, Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, PSA-Ansprechrare, Zeit bis zur PSA-Progression und PFS-2. Die Zeit bis zur symptomatischen Metastasierung ist aus Sicht der AkdÄ der wichtigste verbleibende patientenrelevante Endpunkt zur Bewertung des Zusatznutzens.</p> <p>Die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist als Endpunkt ungeeignet angesichts der etwa gleichrangigen Therapieoption Abirateron, die bei Metastasierung bei Hochrisikopatienten eingesetzt werden kann. Für die Patienten bestehen im beschriebenen Setting zwei Therapiealternativen mit etwa gleicher Wirksamkeit: Abirateron und Chemotherapie mit Docetaxel.</p> <p>Die Endpunkte PSA-Ansprechrare und Zeit bis PSA-Progression sind aus Sicht der AkdÄ nicht für die Bewertung relevant, da ein</p>	<p>Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.</p> <p>Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.</p> <p>Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich gegen Placebo bei Patienten mit bereits steigendem PSA erfolgt. Der Endpunkt PFS-2 könnte eine gewisse Patientenrelevanz aufweisen. Auch zu diesem Zeitpunkt besteht aber noch ein Unterschied in der Zahl stattgehabter Therapielinien zugunsten des Verum-Arms. Auch ist der Effekt von Apalutamid für diesen Endpunkt bereits deutlich niedriger als für das früher bestimmte MFS: HR 0,48 (95 % CI 0,35–0,65); $p < 0,0001$.</p>	<p>der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
		<p>Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie SPARTAN nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>																				
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 24–25, S. 28–30;</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 177–232</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden sind in Tabelle 4 dargestellt:</p> <p>Tabelle 4 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="300 916 1173 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 916 495 1171">Endpunkt</th> <th data-bbox="495 916 730 1171">Apalutamid + ADT (N = 803)</th> <th data-bbox="730 916 965 1171">Placebo + ADT (N = 398)</th> <th data-bbox="965 916 1173 1171">Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="495 1023 730 1171">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="730 1023 965 1171">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="965 1023 1173 1171">HR (95 % CI) p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 1171 495 1241">UE</td> <td data-bbox="495 1171 730 1241">0,56 (0,46–0,72) 775 (96,5)</td> <td data-bbox="730 1171 965 1241">0,76 (0,53–0,92) 371 (93,2)</td> <td data-bbox="965 1171 1173 1241">1,13 (0,99–1,28) p = 0,049</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1241 495 1337">SUE (ohne Tod aufgrund von UE)</td> <td data-bbox="495 1241 730 1337">n. e. 199 (24,8)</td> <td data-bbox="730 1241 965 1337">35,25 (30,0–n. b.) 92 (23,1)</td> <td data-bbox="965 1241 1173 1337">0,79 (0,61–1,01) p = 0,064</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1337 495 1396">Schwere UE (CTCAE-Grad</td> <td data-bbox="495 1337 730 1396">22,4 (17,68–26,18)</td> <td data-bbox="730 1337 965 1396">24,15 (18,53–30,0)</td> <td data-bbox="965 1337 1173 1396">1,13 (0,92–1,37)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 803)	Placebo + ADT (N = 398)	Apalutamid vs. Placebo		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	HR (95 % CI) p-Wert	UE	0,56 (0,46–0,72) 775 (96,5)	0,76 (0,53–0,92) 371 (93,2)	1,13 (0,99–1,28) p = 0,049	SUE (ohne Tod aufgrund von UE)	n. e. 199 (24,8)	35,25 (30,0–n. b.) 92 (23,1)	0,79 (0,61–1,01) p = 0,064	Schwere UE (CTCAE-Grad	22,4 (17,68–26,18)	24,15 (18,53–30,0)	1,13 (0,92–1,37)	
Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 803)	Placebo + ADT (N = 398)	Apalutamid vs. Placebo																			
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	HR (95 % CI) p-Wert																			
UE	0,56 (0,46–0,72) 775 (96,5)	0,76 (0,53–0,92) 371 (93,2)	1,13 (0,99–1,28) p = 0,049																			
SUE (ohne Tod aufgrund von UE)	n. e. 199 (24,8)	35,25 (30,0–n. b.) 92 (23,1)	0,79 (0,61–1,01) p = 0,064																			
Schwere UE (CTCAE-Grad	22,4 (17,68–26,18)	24,15 (18,53–30,0)	1,13 (0,92–1,37)																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	≥ 3)	366 (45,6)	137 (34,4)	p = 0,246	
	Abbruch aufgrund von UE	n. e. 85 (10,6)	36,83 (36,83–n. b.) 28 (7,0)	1,33 (0,87–2,04) p = 0,193	
	Tod aufgrund von UE	n. e. 10 (1,2)	n. e. 1 (0,3)	3,51 (0,45– 27,78) p = 0,234	
	ADT: Androgendeprivationstherapie; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N bzw. n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschtes Ereignis				
	<p>Zudem stellt der pU die UE dar, die in der Systemorganklasse (SOC) oder im bevorzugten Begriff (Preferred Term, PT) ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm auftraten, sowie auch die SUE, schwere UE und Abbruch aufgrund von UE, die in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm auftraten. Auf Basis dieser Analysen diskutiert der pU die Ergebnisse für die UE mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen in der SOC.</p> <p>Darüber hinaus stellt der pU UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll (auf Basis der standardisierten MedDRA-Abfragen (Standardised MedDRA Queries, SMQ) bzw. auf Basis ausgewählter PT) dar: Hautauschlag, Stürze, Frakturen, Krampfanfälle und Hypothyreose, die allerdings zum Studienbeginn nicht präspezifiziert waren, sondern erst zum Datenschnitt Juni 2017 in den Analyseplan aufgenommen wurden (Version 7.0 vom 26.06.2017). Die Ergebnisse für diese spezifischen UE werden vom pU nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Das IQWiG folgt diesem Vorgehen des pU nicht und wählt</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>spezifische UE für die Nutzenbewertung anhand der in der SPARTAN-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz aus (Tabelle 5).</p> <p>Tabelle 5 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden: spezifische UE</p> <table border="1" data-bbox="300 612 1178 1305"> <thead> <tr> <th data-bbox="300 612 495 683">Endpunkt</th> <th data-bbox="495 612 734 683">Apalutamid + ADT (N = 803)</th> <th data-bbox="734 612 972 683">Placebo + ADT (N = 398)</th> <th data-bbox="972 612 1178 683">Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th data-bbox="300 683 495 842"></th> <th data-bbox="495 683 734 842">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</th> <th data-bbox="734 683 972 842">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</th> <th data-bbox="972 683 1178 842">HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="300 842 495 906">Arthralgie (PT, UE)</td> <td data-bbox="495 842 734 906">n. e. 126 (15,7)*</td> <td data-bbox="734 842 972 906">n. e. 30 (7,5)</td> <td data-bbox="972 842 1178 906">1,80 (1,21–2,69) p = 0,004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 906 495 1114">Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="495 906 734 1114">n. e. 50 (6,2)</td> <td data-bbox="734 906 972 1114">n. e. 1 (0,3)</td> <td data-bbox="972 906 1178 1114">23,48 (3,24–170,03) p = 0,002</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1114 495 1235">Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)</td> <td data-bbox="495 1114 734 1235">n. e. 288 (35,9)</td> <td data-bbox="734 1114 972 1235">n. e. (26,28–n. b.) 90 (22,6)</td> <td data-bbox="972 1114 1178 1235">1,53 (1,21–1,94) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="300 1235 495 1305">Hypothyreose (PT, UE)</td> <td data-bbox="495 1235 734 1305">n. e. 49 (6,1)</td> <td data-bbox="734 1235 972 1305">n. e. 5 (1,3)</td> <td data-bbox="972 1235 1178 1305">4,09 (1,63–10,3) p = 0,003</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 803)	Placebo + ADT (N = 398)	Apalutamid vs. Placebo		Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	HR (95 % CI) p-Wert	Arthralgie (PT, UE)	n. e. 126 (15,7)*	n. e. 30 (7,5)	1,80 (1,21–2,69) p = 0,004	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. 50 (6,2)	n. e. 1 (0,3)	23,48 (3,24–170,03) p = 0,002	Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	n. e. 288 (35,9)	n. e. (26,28–n. b.) 90 (22,6)	1,53 (1,21–1,94) p < 0,001	Hypothyreose (PT, UE)	n. e. 49 (6,1)	n. e. 5 (1,3)	4,09 (1,63–10,3) p = 0,003	
Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 803)	Placebo + ADT (N = 398)	Apalutamid vs. Placebo																							
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)	HR (95 % CI) p-Wert																							
Arthralgie (PT, UE)	n. e. 126 (15,7)*	n. e. 30 (7,5)	1,80 (1,21–2,69) p = 0,004																							
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. 50 (6,2)	n. e. 1 (0,3)	23,48 (3,24–170,03) p = 0,002																							
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	n. e. 288 (35,9)	n. e. (26,28–n. b.) 90 (22,6)	1,53 (1,21–1,94) p < 0,001																							
Hypothyreose (PT, UE)	n. e. 49 (6,1)	n. e. 5 (1,3)	4,09 (1,63–10,3) p = 0,003																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. 38 (4,7)	n. e. 39 (9,8)	0,37 (0,23–0,58) $p < 0,001$	
	Hämaturie	n. e. 13 (1,6)	n. e. 8 (2,0)	0,65 (0,27–1,58) $p = 0,34$	
	akute Nierenschädigung	n. e. 7 (0,9)	n. e. 6 (1,5)	0,42 (0,14–1,26) $p = 0,121$	
	Hydronephrose	n. e. 7 (0,9)	n. e. 11 (2,8)	0,25 (0,10–0,65) $p = 0,004$	
	Harnretention	n. e. 7 (0,9)	n. e. 9 (2,3)	0,31 (0,11–0,84) $p = 0,022$	
	Nierenversagen	n. e. 2 (0,2)	n. e. 4 (1,0)	0,23 (0,04–1,24) $p = 0,087$	
	Harnwegsobstruktion	n. e. 2 (0,2)	n. e. 5 (1,3)	0,14 (0,03–0,79) $p = 0,025$	
	allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. 18 (2,2)	n. e. 1 (0,3)	7,79 (1,04–58,49) $p = 0,046$	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** (SOC, SUE)	n. e. 41 (5,1)	n. e. 5 (1,3)	3,05 (1,20–7,75) $p = 0,019$	
	Sturz (alle Grade)	n. e. 125 (15,6)	n. e. 36 (9,0)	1,38 (0,95–2,01) $p = 0,091$	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 29</p>	<p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten in der SPARTAN-Studie als schwere UE mit einer Häufigkeit ≥ 1 % Ausschläge bei 10 Patienten im Apalutamid-Arm vs. keinem Patienten im Placebo-Arm bzw. makulopapulöse Ausschläge bei 15 Patienten im Apalutamid-Arm vs. einem Patienten im Placebo-Arm auf.</p> <p>Aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege <i>zugunsten</i> von Apalutamid im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ab, obwohl es anführt, dass es fraglich sei, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist und ob er nicht die Symptome der Erkrankungen abbilde, da die unter der SOC aufgetretenen Ereignisse typische lokoregionäre Symptome des Prostatakarzinoms wie Harnretention oder Hydronephrose umfassen.</p> <p>Der pU listet folgende schwere UE in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf, die mit einer Häufigkeit ≥ 1 % auftraten: Hämaturie, akute Nierenschädigung, Hydronephrose, Harnretention, Nierenversagen, Harnwegsobstruktion. Ein signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Apalutamid zeigte sich dabei nur bei Hydronephrose, Harnretention und Harnwegsobstruktion – also bei klassischen Symptomen einer raumfordernden Prostata. Diese Symptome können bei maligner oder auch benigner Genese der Raumforderung auf eine Antiandrogentherapie ansprechen.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Schaden-Endpunkte</p> <p>Die Frakturhäufung ist vermutlich ein Klasseneffekt für</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweitgenerationsantiandrogene, dies wurde auch unter Enzalutamid beobachtet (8). In der Studie SPARTAN waren Frakturen unter Apalutamid häufiger: alle Frakturen 11,7 % im Apalutamid-Arm vs. 6,5 % im Placebo-Arm; schwere Frakturen (Grad 3 oder 4 CTCAE) 2,7 % vs. 0,8 %. Exantheme aller Grade (23,8 % vs. 5,5 %) und Fatigue aller Grade (30,4 % vs. 21,1 %), Gewichtsverlust aller Grade (16,1 % vs. 6,3 %) und Stürze aller Grade (15,6 % vs. 9,0 %) waren unter Apalutamid numerisch häufiger (7;9).</p> <p>Auf die UE mit Todesfolge geht das IQWiG in seiner Bewertung nicht ein, diese erscheinen aus Sicht der AkdÄ aber mit einer Inzidenz von 10 vs. 1 (1,2 % vs. 0,3 %) <i>zuungunsten</i> von Apalutamid relevant. Drei der zehn Todesfälle im Apalutamid-Arm sollen prostatakrebsbedingt sein. Wie dies bei bislang metastasenfrem Patienten eintreten kann, ist nicht ohne Weiteres nachvollziehbar und sollte berichtet werden. Aber auch unter Abzug dieser drei Todesfälle verbleibt immer noch eine Therapiemortalität von 0,9 % vs. 0,3 % <i>zuungunsten</i> von Apalutamid.</p> <p>Insgesamt erscheint die Schadensseite aus Sicht der AkdÄ unterbewertet – nicht zuletzt wegen der numerisch höheren Inzidenz an Todesfällen im Zusammenhang mit UE unter Apalutamid.</p>	<p>statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch in einer Abwägungsentscheidung keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens haben.</p>
	<p><u>Klinische Aspekte</u></p> <p>Als kastrationsresistent gilt ein Prostatakarzinom bei Progression unter ADT mit effektiver Suppression des Testosteronspiegels. Der Verlauf ist aber oft langsam und es bestehen mehrere Therapieoptionen mit lebensverlängernder und/oder lebensqualitätsverbessernder Wirkung, die sequenziell eingesetzt werden können. Die ADT wird bei diesen Therapien weitergeführt,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>da ein Absetzen der Hormonblockade das Tumorwachstum beschleunigen kann. Bei einem PSA-Rezidiv nach operativer oder strahlentherapeutischer Primärtherapie und Fehlen einer nochmaligen lokoregionären Therapiemöglichkeit besteht für die Patienten keine kurative Behandlungsoption mehr. Eine Therapie mit Docetaxel oder Abirateron zusätzlich zur ADT zum Zeitpunkt der ersten Metastasendiagnose mit Hochrisikokriterien bewirkt eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur alleinigen ADT (10-13).</p> <p>Bei einer PSA-Progression ohne Metastasennachweis gibt es bislang keinen Beleg dafür, dass ein Vorziehen einer der möglichen systemischen Therapien zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens oder der Lebensqualität führt.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Beurteilung des IQWiG: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Als positive Effekte führt das IQWiG die Endpunkte symptomatische Progression und Erkrankungen der Niere und Harnwege auf. Als negative Effekte werden die Ergebnisse in den nicht schwerwiegenden Endpunkten Arthralgie, Erkrankungen des Nervensystems, Hypothyreose und in den schwerwiegenden Endpunkten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen aufgeführt.</p> <p>In der zusammenfassenden Betrachtung besteht aus Sicht des IQWiG hinsichtlich der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 30–36;</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 289–313</p>	<p>quantifizierbaren Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei den Erkrankungen der Niere und Harnwege mit dem Ausmaß erheblich. Den positiven Effekten gegenüber stehe ein Hinweis und mehrere Anhaltspunkte für negative Effekte mit teils erheblichem und beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Diese negativen Effekte wiegen aus Sicht des IQWiG die positiven Effekte, die zum Teil ein erhebliches Ausmaß erreichen, jedoch nicht komplett auf. Daher liegt aus Sicht des IQWiG für Apalutamid ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.</p> <p>Diese Bewertung deckt sich mit der Bewertung des pU, der andere Endpunkte heranzieht, aber zum gleichen Schluss kommt.</p> <p>Bewertung der AkdÄ: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die AkdÄ folgt nicht der Bewertung des Zusatznutzen von Apalutamid durch das IQWiG.</p> <p>Nach § 5 AMNutzenV liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen dann vor, wenn eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere „eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen.“</p> <p><u>Nutzen</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>Eine signifikante Verlängerung des OS oder eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Therapie mit Apalutamid sind nicht belegt. Für den Endpunkt symptomatische Progression schätzt das IQWiG das Ausmaß als nicht quantifizierbar ein, weil die Operationalisierung als nicht ausreichend sensitiv bewertet wird.</p> <p>Dieser Bewertung stimmt die AkdÄ zu. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens bezüglich des Endpunktes der symptomatischen Progression als nicht quantifizierbar ist aus Sicht der AkdÄ angemessen.</p> <p>Die symptomatische Progression ist kein valider Surrogatparameter für das OS, was die Bedeutung der signifikanten Verbesserung der symptomatischen Progression mit einer HR von 0,45 (0,32–0,63) relativiert.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der kombinierte Endpunkt symptomatische Progression zudem dadurch verzerrt, dass die Verblindung der behandelnden Ärzte bei der Mehrzahl der Patienten durch die voraussetzende Kenntnis des PSA-Verlaufs eingeschränkt war. Die hohe Rate des PSA-Abfalls im Apalutamid-Arm und der anzunehmende weitere Anstieg des PSA im Placebo-Arm waren ein hinreichendes Indiz für die behandelnden Ärzte. Des Weiteren wurden regelmäßig und unabhängig von den Symptomen Radiographien durchgeführt. Die Auswertung wurde zwar zentral und verblindet vorgenommen; es ist aber unklar, in welchem Umfang die behandelnden Ärzte vor Ort Kenntnis von den bildgebenden Befunden hatten bzw. bekommen konnten. Dies und die Kenntnis der PSA-Werte können auch die Einschätzung als</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt symptomatische Progression einen geringen Zusatznutzen für Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.</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- bewertung S. 29	<p>„symptomatische Progression“ beeinflusst haben.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ begründet dieses Verzerrungspotenzial unter Berücksichtigung des nicht belegten Effektes auf das OS, sowie der eingeschränkten Übertragbarkeit auf die Behandlungssituation in Deutschland eine Verringerung der Aussagesicherheit. Daher ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit bezüglich des Endpunkts symptomatische Progression als Hinweis nicht angemessen. Die AkdÄ stuft die Aussagesicherheit als schwach und die Wahrscheinlichkeit als Anhaltspunkt ein.</p> <p><u>Schaden</u></p> <p>SUE und schwere UE traten unter Apalutamid nicht signifikant häufiger auf. Es zeigten sich aber statistisch signifikante, negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen <i>zuungunsten</i> von Apalutamid. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass diese negativen Effekte die positiven Effekte nicht komplett aufwiegen.</p> <p>Die AkdÄ kann aber nicht dem IQWiG zustimmen, dass der statistisch signifikante Unterschied bezüglich Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3) einem geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß entspricht. Hierzu führt das IQWiG selbst aus, dass es fraglich sei, ob der Effekt der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sei, oder ob er nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbilde, da die unter der SOC aufgetretenen Ereignisse typische lokoregionäre Symptome des Prostatakarzinoms wie Harnretention oder Hydronephrose umfassen.</p> <p>Für ein wirksames Medikament gegenüber Placebo aufgrund der therapeutischen Wirkungen geringere Nebenwirkungen zu</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>postulieren, ist aus Sicht der AkdÄ nicht plausibel. Der Einschätzung des IQWiG, dass die geringere Inzidenz schwerer UE einen insgesamt geringeren Schaden gegenüber Placebo begründe, kann daher nicht gefolgt werden. Hier sind eher direkte Effekte von Apalutamid auf Erkrankungssymptome (z. B. Harnverhalt) anzunehmen, als eine Placebo-Nebenwirkung. Aus Sicht der AkdÄ sind diese Befunde als morbiditätsbedingt einzuordnen.</p> <p><u>Zusatznutzen</u></p> <p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens durch das IQWiG kann die AkdÄ angesichts der höheren Toxizität und des fehlenden Effekts auf das OS (trotz Verzerrung zugunsten von Apalutamid aufgrund nicht optimaler Folgetherapie) nicht folgen. Aus Sicht der AkdÄ reicht das alleinige Hinausschieben des Zeitpunktes eines Metastasennachweises ohne Nachweis einer robusten OS-Verlängerung und/oder einer relevanten Morbiditätsminderung oder Lebensqualitätsverbesserung nicht aus, um einen beträchtlichen Zusatznutzen anzunehmen. Für Apalutamid fehlen damit wichtige Informationen zur Wirkung auf patientenrelevante Endpunkte. Die AkdÄ sieht daher für Apalutamid in der Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC nach den derzeit vorliegenden Daten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist schwach und die Wahrscheinlichkeit daher als Anhaltspunkt einzustufen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Apalutamid in der Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Aufgrund der fehlenden Daten zum Endpunkt OS empfiehlt die AkdÄ eine Befristung des Beschlusses.</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: 14. Mai 2019). 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 2019.
5. 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 - Enzalutamid: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3784/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411.pdf (letzter Zugriff: 20. Mai 2019). Berlin, 16. Mai 2019.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204?cond=NCT01946204&rank=1>. Letzter Zugriff: 14. Mai 2019.
7. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408-1418.
8. Rachner TD, Tsourdi E, Hofbauer LC: Apalutamide and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2541-2542.
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer - supplementary appendix. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408-1418.
10. 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.
11. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-351.
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. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.

5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2019
Stellungnahme zu	Apalutamid (Erleada®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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 02.05.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Apalutamid (Erleada®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht.</p> <p>Apalutamid ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.</p> <p>Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgelegt.</p> <p>Das IQWiG attestiert in seiner Nutzenbewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Begründet wurde die Bewertung mit den teils erheblichen Vorteilen bei der symptomatischen Progression bzw. bei Erkrankungen der Niere und Harnwege, denen mehrere negative Effekte bei spezifischen, teils schweren Nebenwirkungen (z. B. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) gegenüberstanden.</p>	
Fehlende Quantifizierung des Zusatznutzens trotz sehr	Die vorliegende Operationalisierung der Komponente

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>großer Vorteile für den Endpunkt „symptomatische Progression“ nicht nachvollziehbar</p> <p>Festzustellen ist, dass der Endpunkt „symptomatische Progression“ vom IQWiG in der Bewertung berücksichtigt wird. Für den Endpunkt liegt ein sehr großer Effekt zugunsten von Apalutamid vor (HR 0,45 [95 %-KI: 0,32; 0,63]; $p < 0,001$). Das IQWiG stuft den Zusatznutzen für diesen, der Kategorie „schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen“ zugeordneten, Endpunkt als lediglich nicht quantifizierbar ein. Das IQWiG begründet dies damit, dass unklar sei, <i>„ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären.“</i> Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa, angesichts des sehr deutlichen und großen Therapievorteils für Apalutamid, unverhältnismäßig und würdigt nur ungenügend den relevanten Zusatznutzen für die Patienten ab. Nach Auffassung des vfa, kann der Zusatznutzen für Apalutamid selbst bei der Annahme der vom IQWiG beschriebenen Restunsicherheit dennoch quantifiziert werden.</p>	<p>„Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ bedingt jedoch, dass Ereignisse der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik nur dann Eingang in den Endpunkt finden, wenn infolge des Ereignisses eine neue systemische Krebstherapie initiiert wird. Vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des in der Regel guten Allgemeinzustands der Patienten, kann der Ansatz, hinsichtlich von Ereignissen der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome eine Relevanzschwelle zu definieren, prinzipiell nachvollzogen werden. Jedoch werden somit Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die derartige Ereignisse erfahren, ohne dass die Notwendigkeit zu einem Wechsel der systemischen Therapie gegeben ist, weil sie ggf. mit supportiven, symptomlindernden Maßnahmen weiter behandelt werden, nicht systematisch erfasst. Wie groß der Anteil der aufgrund der gewählten Operationalisierung nicht erfassten Ereignisse ist und welchen Einfluss dieser insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten bei dieser Komponente (4,3 % vs. 7,0 %) auf den Effektschätzer des kombinierten Endpunkts hat, bleibt abschließend unklar.</p>
<p>Positiver Effekt bei der „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist zu berücksichtigen</p> <p>Auch für den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier</p>	<p>Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein sehr großer Effekt zugunsten von Apalutamid vor (HR 0,44 [95 %-KI: 0,29; 0,66], $p < 0,0001$). Auch dieser Endpunkt wird vom IQWiG ausgeschlossen. Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt.</p>	<p>Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.</p> <p>Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie SPARTAN nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
<p>Überkonservative IQWiG-Anforderungen lassen eine Surrogatvalidierung praktisch nicht zu</p> <p>Der Hersteller leitet in seinem Dossier einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben ab. Dieser Zusatznutzen ergibt sich anhand der deutlichen Vorteile beim Endpunkt Metastasenfreies Überleben (MFS), wofür der Hersteller eine Analyse zur Surrogatvalidierung für den Endpunkt Gesamtüberleben vorlegt. Die Methodik entspricht dabei dem vom IQWiG im Rapid Report (Auftrag A10-05; Version 1.1) vorgegebenen Vorgehen (korrelationsbasierte Methodik mit anschließender Anwendung des Surrogate Threshold Effect (STE)-Ansatzes).</p> <p>Das IQWiG stuft die Analyse des Herstellers dennoch als ungeeignet ein. Das Institut begründet dies vor allem damit, dass die untersuchte Indikation aus den meisten in der Analyse eingeschlossenen Studien nicht hinreichend ähnlich mit der Therapiesituation der Patienten mit nmCRPC sei. Zudem lägen laut IQWiG Mängel in der Informationsbeschaffung vor.</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG bestätigt abermals, dass die vom IQWiG vorgeschlagene und angewandte Methodik</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
überkonservative und unrealistische Anforderungen setzt, die praktisch nicht erreichbar sind. Die vom IQWiG gesetzten Anforderungen an die Surrogatvalidierung sind dabei so hoch, dass seit ihrer Veröffentlichung im Rapid Report im Jahr 2010 eine Surrogatvalidierung noch nie gelungen ist.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

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:

5.8 Stellungnahme der DGHO & DGU

Datum	23. Mai 2019
Stellungnahme zu	Apalutamid
Stellungnahme von	DGHO DGU

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>Die frühe Nutzenbewertung von Apalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist das erste Verfahren zu diesem neuen Arzneimittel und das zweite Verfahren in dieser spezifischen Indikation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen auf unterschiedlichen Wegen zu identischen 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">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien. Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SPARTAN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.207 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 						G-BA		pU		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis	
G-BA		pU		IQWiG																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis																			

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

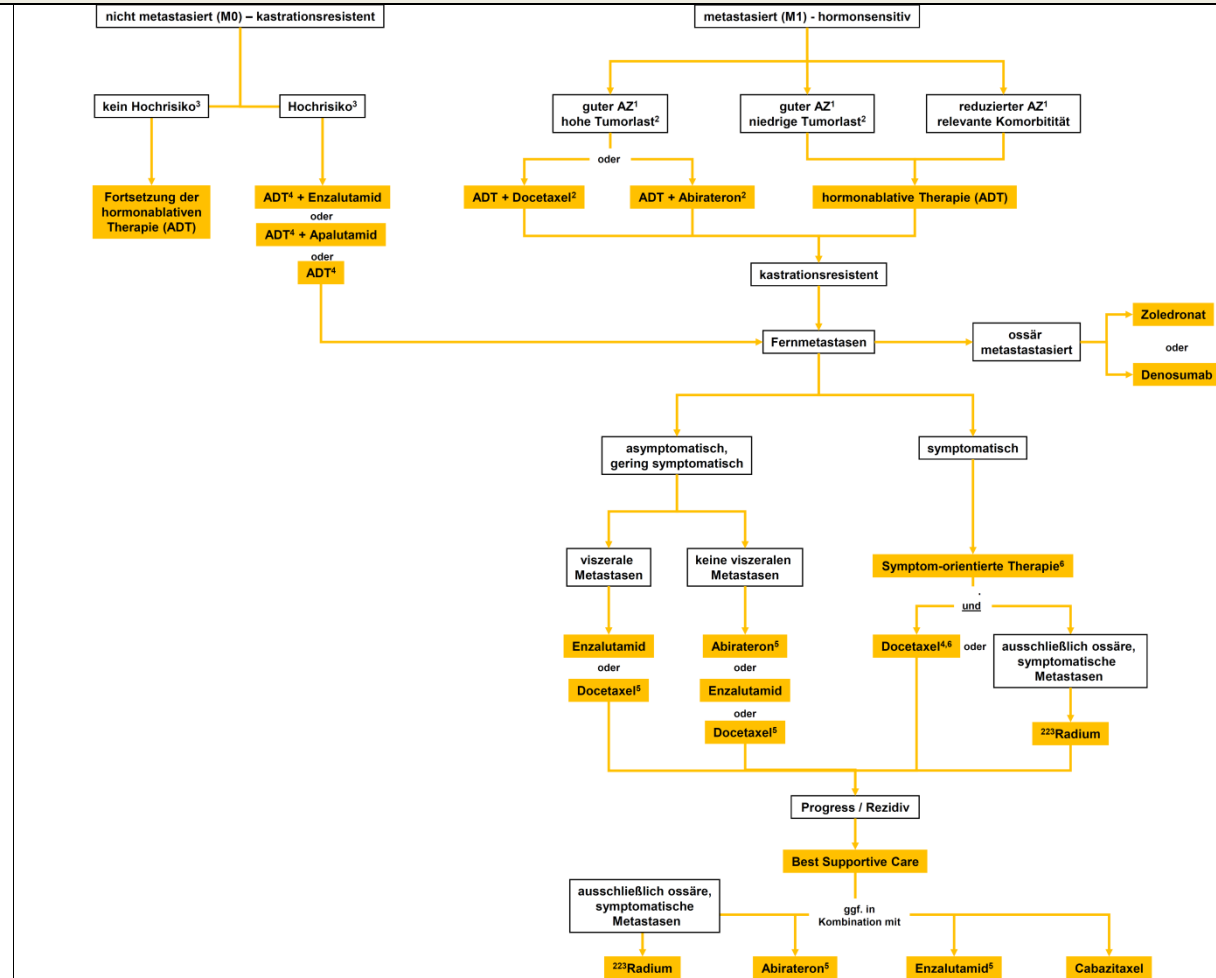
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2:1 zugunsten des Verum-Arms.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apalutamid + Androgendeprivation (ADT) führt bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und raschem PSA Anstieg gegenüber ADT zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einem Hazard Ratio von 0,28. Apalutamid führt auch zur Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression mit einem Hazard-Ratio von 0,45. Möglicherweise ist auch der bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ festgestellte positive Effekt von Apalutamid auf eine Reduktion der lokalen Progression des Prostatakarzinoms zurückzuführen. • Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht statistisch signifikant verlängert. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen liegt im ADT/Apalutamid-Arm bei 45,1%, im ADT/Placebo-Arm bei 34,2%. Häufiger unter Apalutamid wurden Hypertonie (14,3%) aber auch Verwirrtheit, mentale Veränderungen, Fallneigung und Frakturen beobachtet. • Der IQWiG Bericht schlägt für Apalutamid die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens vor. Entscheidender Trigger ist die Berechnung eines geringeren Schadens von erheblichem Ausmaß (4,7 vs 9,8%) bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“. Die Ableitung dieses Vorschlags ist kurios. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Apalutamid in Kombination mit ADT den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Das metastasenfrem Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens. In der klinischen Entscheidungssituation bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate muss der Wert einer Verlängerung der Zeit bis zum radiologisch nachgewiesenen Progress gegen die Belastung einer Dauertherapie mit Apalutamid individuell abgewogen werden.</p> <p>Durch sensitivere bildgebende Verfahren wie PSMA-PET wird es zukünftig eine weitere Differenzierung</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>der in SPARTAN eingeschlossenen Patienten geben.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1, 2, 3]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.</p> <p>In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Die antihormonelle oder hormonablativ Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) oder mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination der beiden Therapieverfahren bezeichnet.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)</i></p>	

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ ECOG 0-1, in die Studien zu Abirateron wurden auch Patienten im Status ECOG 2 aufgenommen; der Anteil von Patienten <70 Jahren war in den Studien zu Docetaxel und Abirateron vergleichsweise niedrig, als relevante Komorbidität gelten weitere Erkrankungen, die die Lebenserwartung signifikant verkürzen;</p> <p>² hohe Tumorlast bei Docetaxel: viszerale Metastasen <u>oder</u> ≥ 4 Knochenmetastasen mit ≥ 1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule; hohe Tumorlast bei Abirateron: Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren: Gleason-Score von ≥ 8, mindestens 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall)</p> <p>³ Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate;</p> <p>⁴ die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert</p> <p>⁵ dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen</p> <p>⁶ symptomatisch: in die Studien zur Wirksamkeit von Docetaxel wurden auch Patienten mit einem PSA Anstieg in drei konsekutiven Messungen aufgenommen</p> <p>Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie mit einem GnRH Agonisten, einem GnRH Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie <u>und</u> - PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand <u>und</u> - PSA-Wert ≥ 2 ng/ml <u>oder</u> - des radiologischer Progress <u>und</u> - Testosteronspiegel <50 ng/dl. <p>In den Fokus ist in den letzten Jahren die Gruppe der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf der Basis eines PSA-Anstiegs, aber ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen</p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>gerückt. Diese Patientengruppe ist heterogen.</p> <p>Frühere Studien hatten sich auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konzentriert, aber ihre Ziele nicht oder nicht in ausreichendem Maße erreicht.</p> <p>Drei aktuelle Studien haben die Wirkung von nichtsteroidalen Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren auf den bildgebenden Nachweis von Metastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko in der Apalutamid-Studie war definiert als eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.</p> <p>Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</p>						
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
PROSPER Hussain, 2017 [5], Dossier	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Enzalutamid	1401	14,7 vs 36,6 ⁶ 0,29 ⁷ p < 0,001	n.e. ⁸ vs n.e. 0,83 p = 0,1344
SPARTAN Smith, 2018 [6]	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Apalutamid	1207	16,2 vs 40,5 0,28 ⁷ p < 0,001	39,0 vs n.e. 0,70 p = 0,074
ARAMIS Fizazi, 2018 [7]	kastrationsresistent , M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Darolutamid	1509	18,4 vs 40,4 0,41 ⁷ p < 0,001	n.e. vs n.e. 0,71 p = 0,045

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 N - Anzahl Patienten; ² MFÜ – Überleben ohne bildgebend nachgewiesene Metastasen, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ ADT – Androgendeprivation; 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;</p> <p>Diese Daten haben zur Zulassung von Apalutamid in der neuen Indikation geführt, im Februar 2018 durch die FDA und im Januar 2019 durch die EMA.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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>4. Dossier und Bewertung von Apalutamid</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat ein beobachtendes Verhalten unter Fortsetzung der Androgendepression als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4].</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SPARTAN, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 19. 5. 2017.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von SPARTAN. Der Median der Überlebenszeit war im Apalutamid-Arm zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 39 Monaten. Der Unterschied zwischen den beiden</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>Studienarmen war statistisch nicht signifikant, die Überlebenskurven zeigen eine Trennung etwa ab dem 18. Monat nach Therapiebeginn.</p> <p>Eine detaillierte Auflistung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.</p> <p>Die Einordnung des metastasenfrien Überlebens bei der Mortalität seitens des pU erscheint uns nicht angemessen. Das metastasenfrie Überleben ist eine Form des progressionsfreien Überlebens.</p>	
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Metastasenfries Überleben</p> <p>Das radiologisch erfasste, metastasenfrie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Apalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfrien Überlebenszeit von 40,5 vs 16,2 Monaten, Hazard Ratio 0,28.</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen</p> <p>Nach 12 Wochen war der PSA-Wert bei 89,7% der Patienten im Apalutamid-Arm um mindestens 50% gesunken, im Kontrollarm war er zu diesem Zeitpunkt bei 40,2% der Patienten gestiegen.</p> <p>Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression war im Apalutamid-Arm zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht, im Kontrollarm lag er bei 3,7 Monaten, Hazard Ratio</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)
	0,06.	
	<p>4. 3. 2. 3. Symptomatik / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war in der Apalutamid-Gruppe signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,45 verlängert. Eine symptomatische Progression war definiert als Zeit bis zum Auftreten eines Knochen-assoziierten Ereignisses, Schmerzprogression oder Verschlechterung krankheitsassoziierter Symptome die zur Initiierung einer neuen Systemtherapie führten oder die Zeit bis zum Auftreten signifikanter klinischer Symptome aufgrund lokaler oder regionaler Tumorprogression, die zu einer Operation oder Strahlenbehandlung führten. Diese Endpunkte sind patientenrelevant.</p> <p>Möglicherweise ist auch der im IQWiG-Bericht bewertete Unterschied bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ als Einfluss von Apalutamid auf eine Reduktion der lokalen Progression des Prostatakarzinoms zurückzuführen.</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen FACT-P und EQ-5D-3L erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Hier zeigten sich insgesamt wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, Veränderungen zugunsten von Apalutamid fanden sich in der Schmerzskala.</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>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Apalutamid-Arm bei 45,1%, im ADT/Placebo-Arm bei 34,2%. Häufiger unter Apalutamid wurden Hypertonie (14,3%), Hautausschlag (Rash, 5,2%), Gewichtsverlust (1,1%), Fallneigung (1,7%) und Frakturen (2,7%) beobachtet. Bei den nicht-schweren Nebenwirkungen traten Verwirrtheit, Hypothyreose und mentale Veränderungen gehäuft auf. Die Therapie-assoziierte Mortalität lag unter Apalutamid bei 1,2%, im Kontrollarm bei 0,3%. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Apalutamid-Arm bei 10,6% versus 7,0% im Placebo-Arm.</p>	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie. Der IQWiG Bericht schlägt für Apalutamid die Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens mit der Aussagesicherheit „Hinweis“ vor. Entscheidender Trigger ist die Berechnung eines geringeren Schadens von erheblichem Ausmaß bei den schweren unerwünschten Ereignissen in der Kategorie „Erkrankungen der Niere und der Harnwege“ (4,7 vs 9,8%). Dieser Vorschlag ist unerwartet angesichts des Vorschlags „Zusatznutzen nicht belegt“ im Verfahren zu Enzalutamid in derselben Indikation bei ähnlicher Datenlage. Anzumerken ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inhaltlich ist dieser Endpunkt eher der krankheitsbezogenen Morbidität als den Nebenwirkungen zuzuordnen. Hier hat das IQWiG keine angemessene, inhaltlich am Fachgebiet orientierte Methodik. - Dass die Halbierung der Häufigkeit einer einzelnen, zwar relevanten, aber mit 9,8% 	

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>nicht sehr häufigen Nebenwirkung zur Berechnung eines erheblichen Zusatznutzens führt, ist methodisch fragwürdig.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Bewertung des primären Endpunktes der Zulassungsstudie „metastasenfreies Überleben“ fehlt im IQWiG-Bericht. <p>Formal erhebt sich hier sehr aktuell die Frage, ob die Berichte des IQWiG <u>aktiv</u> durch Fachexperten überprüft werden sollten, bevor solche Kuriositäten offen zugänglich für Patienten veröffentlicht werden [8].</p>	
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (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 [9, 10].</p> <p>Apalutamid beim nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom: 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>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten 8 Jahren grundlegend gewandelt. In Ergänzung zur Androgendeprivation wurden für das hormonsensitive, metastasierte Stadium Abirateron und Docetaxel eingeführt, für das kastrationsresistente Stadium Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223. Alle neu zugelassenen Arzneimittel führen in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.</p> <p>Prostatakarzinom-Patienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronen Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lange protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [11, 12]</p> <ul style="list-style-type: none"> - kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress - Gleason Score ≥ 8 - Basis PSA-Wert >2 ng/ml - PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate. <p>Mit den Verfahren zu den beiden Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren Enzalutamid und Apalutamid beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird formal eine neue Indikation geschaffen, das Zulassungsverfahren für Darolutamid wurde gerade bei der EMA eingeleitet. Als Parameter für ein hohes Progressionsrisiko wurde in allen drei Zulassungsstudien eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate gewählt.</p> <p>Apalutamid verzögert die Zeit bis zum Auftreten bildgebend diagnostizierter Metastasen im</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>Median um 24 Monate, Hazard Ratio 0,28. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression war in der Apalutamid-Gruppe signifikant mit einer Hazard-Ratio von 0,45 verlängert. Die Parameter der symptomatischen Progression sind patientenrelevant. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund der Einbeziehung objektiver Parameter wie Durchführung von Operation oder Strahlenbehandlung nicht hoch. Die Gesamtüberlebensrate nach 40 Monaten ist höher im Apalutamid-Arm, der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 10,6% niedrig. Beachtenswert bei den Nebenwirkungen ist die höhere Rate von Patienten mit Verwirrtheit, Fallneigung und Frakturen. Hier zeichnet sich eine Gruppe von Patienten ab, die möglicherweise nicht für eine Therapie mit Apalutamid geeignet sind.</p> <p>Die entscheidende Frage in diesem Verfahren ist die Bewertung des Endpunktes „metastasenfreies Überleben“. Dieser Endpunkt ist neu für ein Arzneimittel in der Onkologie. Er entsteht aus der besonderen Situation beim Prostatakarzinom, bei dem mit dem PSA-Wert ein sensitiver Laborparameter zur Überwachung zur Verfügung steht. Bei vielen Patienten steigt der PSA-Wert an, ohne dass bildgebend bereits Metastasen lokalisiert werden können. Die Zulassungsstudien fragen also, ob der durch den PSA-Anstieg bereits dokumentierte Progress bis zur nächsten Krankheitsstufe eines bildgebenden Progresses durch die Therapie mit Apalutamid verzögert werden kann. Die Antwort ist eindeutig „ja“. Der Kurvenverlauf ist charakteristisch für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit nicht kurativ behandelbarem Malignom. Das metastasenfrie Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens ist. Für diesen Morbiditätsparameter fehlt dem Bericht-erstattenden IQWiG eine angemessene Methodik. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das progressionsfreie, und jetzt auch das</p>	<p>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische Progression, bei dem sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten zeigt, wird daher als patientenrelevant erachtet.</p> <p>Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie SPARTAN über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente</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>metastasenfreie Überleben als Endpunkt.</p> <p>Ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. Die Frage „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ ist die plakative Verkürzung einer umfangreichen und profunden Diskussion. Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich nicht belegt [13, 14]. Wenn gleichzeitig mit der Besserung des Laborparameters oder der bildgebenden Diagnostik eine Besserung der klinischen Symptomatik eintritt, ist der Bezug eindeutig und zeigt die direkte klinische Relevanz von Parametern wie Remissionsrate oder progressionsfreiem Überleben.</p> <p>Daten zum Head-to-Head-Vergleich der neuen Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren (Apalutamid, Darolutamid, Enzalutamid) liegen bisher nicht vor.</p>	<p>erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.</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>Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Apalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert.</p> <p>Inwieweit sich das unter Apalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den</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)
		patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.

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. 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
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html>
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 71:630-642, 2017. DOI: [10.1016/j.eururo.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002)
5. Hussain MR, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 378:2465-2474, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1800536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536)
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 378:1408-1418, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1715546](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546)
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019, Feb 14. DOI: [10.1056/NEJMoa1815671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671)
8. IQWiG Bericht A19-09, 2019; <https://iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/publikationen/iqwig-berichte.1071.html>
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
11. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 281:1591-1597, 1999. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
12. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al.: Natural history of rising serum prostate specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 23: 2918-2925, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.01.529](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529)
13. Gutman SI, Piper M, Grant et al.: Progression-free survival: What does it mean for psychological well-being or quality of life. Methods Research Report. AHRQ publication 13-EHC074-EF. 2013. PMID: [23678517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678517/)
14. Kovic B, Jin X, Kennedy SA et al.: Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. JAMA Intern Med 178:1586-1596, 2018. DOI: [10.1001/jamainternmed.2018.4710](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4710)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Apalutamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Juni 2019

von 13.57 Uhr bis 15.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brauner

Frau Dr. Röseler

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

Herr PD Dr. Eisele

Herr Frosien

Herr Dr. Sindern

Herr Tran

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Hohnhorst

Frau Dr. Sahakyan

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Garbe

Frau Wolff

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

Frau Dr. Bräutigam

Herr PD Dr. Fetscher

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Miller

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Kumpf

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir fangen zügig an, damit Sie flott aus der Kälte hier herauskommen. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, hier ganz konkret zu Apalutamid, Dossierbewertung des IQWiG vom 29. April 2019, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag eine Stellungnahme abgegeben hat. Stellung genommen haben zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO und die DGU in einer gemeinsamen Stellungnahme, ferner der Berufsverband der Deutschen Urologen, Astellas Pharma GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie üblich für das Wortprotokoll, das wir führen, die Teilnahme festhalten. Ich bitte Sie auch, nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, jeweils ein Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen zu nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann.

Für Janssen-Cilag müssten Herr PD Dr. Eisele, Herr Frosien, Herr Dr. Sindern und Herr Tran da sein – jawohl –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Dr. Bräutigam und Herr Dr. Fetscher – jawohl. Ich habe gesehen, dass für die DGHO Herr Professor Wörmann da ist, ebenso für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Miller. Für Astellas Pharma sind Herr Dr. Brauner und Frau Dr. Röseler anwesend, für MSD Herr Hohnhorst und Frau Dr. Sahakyan – ja –, für Sanofi Frau Dr. Garbe und Frau Wolff – jawohl – und für den vfa Herr Kumpf und Herr Dr. Werner. Alle sind anwesend; es ist niemand mehr hinten, der nicht aufgerufen worden ist.

Dann werde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die heute besprechungsrelevant sein sollten. Mich würde später in der Anhörung ein Punkt interessieren, den die AkdÄ in ihrer Stellungnahme vermerkt hat. Sie hat einen aus ihrer Sicht zu geringen Anteil an Patienten mit adäquaten Folgetherapien angesprochen und die unterschiedliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge zwischen den Studienarmen problematisiert. Mich würde interessieren, wie diese adressierten Unsicherheiten einzuordnen sind; das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt, der ganz wichtig ist, weil er auch für die Bewertung sehr relevant ist, betrifft die Frage: Welche Bedeutung wird dem spezifischen unerwünschten Ereignis „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ in der klinischen Praxis beigemessen, und wie werden die diesbezüglich vorteilhaften Ergebnisse zu Apalutamid eingeschätzt? Das ist ja ein Punkt, der sicherlich von erheblicher Relevanz sein wird.

Aber ich gebe zunächst einmal dem pU die Möglichkeit zur Einführung. – Wer macht das? Herr Sindern, Sie? – Jawohl. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich starte damit, dass ich meine Kollegen und ihre jeweiligen Zuständigkeitsbereiche vorstelle. Herr Markus Frosien, in der Abteilung Marktzugang zuständig für Apalutamid, hat hauptverantwortlich am Dossier gearbeitet. Herr Privatdozent Dr. Eisele ist heute, wie auch in früheren Anhörungen,

für die Fragen zu den verwendeten Methoden zuständig, und Herr Ngyuen Tran ist in der Medizinabteilung als ärztlicher Fachberater für den Bereich der soliden Tumore verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern; ich leite bei Janssen innerhalb der Abteilung Marktzugang den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich.

Heute geht es um Patienten mit einem Prostatakarzinom, die noch nicht metastasiert sind, jedoch ein hohes Risiko für eine schnelle Krankheitsprogression in das metastasierte Stadium und damit auch ein höheres Risiko für ein schnelleres Versterben haben. Sie sind bereits kastrationsresistent und befinden sich nicht mehr in einer kurativen Therapiesituation. Hier besteht das primäre Therapieziel in der Verlängerung des Überlebens bei bestmöglichem Erhalt des Gesundheitszustandes. Für das Erreichen dieses Therapieziels kommt der Verzögerung der Bildung von Fernmetastasen eine besondere Bedeutung zu; denn Fernmetastasen sind die Treiber von Mortalität und Morbidität.

Für die SPARTAN-Studie liegt bereits ein zweiter Datenschnitt vor, den wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Beide Datenschnitte zusammen liefern eine breite Evidenzbasis für die Nutzenbewertung. Der zweite Datenschnitt ist mit einer im Median zwei Jahre längeren Beobachtungszeit der reifere. Zu berücksichtigen ist, dass etwa jeder fünfte Patient aus dem Kontrollarm in den Apalutamid-Arm gewechselt ist, nachdem die Studie nach dem ersten Datenschnitt entblindet wurde. Die dadurch bedingte Verzerrung führt dazu, dass insbesondere die Endpunkte in den Kategorien Morbidität und Sicherheit zuungunsten der Therapie mit Apalutamid verzerrt sind.

Aufgrund des ersten Datenschnittes sah das IQWiG in der Bilanz über die Endpunktkategorien einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diese Bewertung beruht auf der deutlichen Risikoreduktion einer symptomatischen Progression sowie einer insgesamt positiven Nutzen-Schaden-Bilanz. Der zweite Datenschnitt zeigt nun auch einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Das Hazard Ratio liegt bei 0,75; mit einer Korrektur für das Cross Over liegt das Hazard Ratio bei 0,7, was dem Wert aus dem ersten Datenschnitt entspricht.

Der signifikante Vorteil im Gesamtüberleben bestätigt auch die Surrogateigenschaft des Endpunktes „Metastasenfreies Überleben“. Mit dem Dossier haben wir eine eigene Validierungsstudie vorgelegt, die aus unserer Sicht zeigt, dass MFS für nicht-metastasierte Patienten mit Prostatakarzinom ein validierter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist. Auch wenn aufgrund des zweiten Datenschnittes mit dem nachgewiesenen Mortalitätsvorteil diese Validierungsstudie für die Nutzenbewertung heute vielleicht keine vorrangige Relevanz mehr hat, sehen wir die Surrogatvalidierung weiterhin als wichtigen Beitrag in der Diskussion um die Bewertungsrelevanz von intermediären Endpunkten, insbesondere in frühen Erkrankungsstadien.

Für die Nutzenbewertung von Apalutamid und ADT ergibt sich aus den beiden Datenschnitten ein konsistentes Bild in allen Endpunktkategorien. Im Bereich der Morbidität ist die schon genannte Risikoreduktion für die symptomatische Progression zu nennen. Der Vergleich der 25-Prozent-Quantile im zweiten Datenschnitt zeigt in der SPARTAN-Studie einen Unterschied von 20 Monaten und damit eine deutlich längere Zeit bis zur symptomatischen Progression unter Apalutamid. Im zweiten Datenschnitt zeigen sich nicht nur im gesamten Endpunkt, sondern auch in allen drei Einzelergebnissen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Apalutamid. In der Zeit bis zur Initiierung einer

zytotoxischen Chemotherapie ergibt sich wie im ersten Datenschnitt ein deutlicher Vorteil unter der Therapie mit Apalutamid, der nun im zweiten Datenschnitt für das 25-Prozent-Quantil einen Unterschied von über zehn Monaten aufweist.

Da der Bildung von Fernmetastasen hinsichtlich der Überlebensprognose des Patienten sowie für die Entwicklung einer belastenden Symptomatik und auch hinsichtlich der psychischen Belastung von Patient und Angehörigen eine besondere Bedeutung zukommt, ist auch das Ergebnis des Endpunktes „Verlängerung der Zeit bis zur Metastase“ mit einer Risikoreduktion von über 70 Prozent ein Beleg für die hohe Wirksamkeit von Apalutamid, das mit den zuvor genannten Ergebnissen zu Mortalität und Morbidität konsistent ist. Für beide Datenschnitte liegen umfassende Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Da sich im Endpunkt FACT-P mit Ausnahme des Vorteils in der schmerzspezifischen Subskala kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, sehen wir in der Kategorie Lebensqualität weder Vor- noch Nachteile. Vielmehr kann man sagen, dass unter Apalutamid die Lebensqualität bei den größtenteils asymptomatischen Patienten in der gleichen Weise aufrecht gehalten werden kann wie unter der zVT.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich zwischen den Datenschnitten ebenfalls insgesamt ein konsistentes Bild. So ergeben sich in beiden Datenschnitten keine signifikanten Unterschiede in den zeitadjustierten Analysen zu den Hauptkategorien Schwerwiegende UE, Schwere UE, UE, die zum Therapieabbruch führen, sowie UE, die zum Tod führen. Das aus unserer Sicht insgesamt günstige Verträglichkeitsprofil von Apalutamid ergibt sich auch unter Berücksichtigung von im Alltag relevanten Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Fatigue oder Stürzen.

Auch wenn sich auf der Ebene von PT und SOC oder von UE von speziellem Interesse vereinzelt Unterschiede zwischen den Datenschnitten sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Apalutamid ergeben, sind die Ergebnisse aus beiden Datenschnitten insgesamt sehr konsistent, insbesondere vor dem Hintergrund der Verzerrung zuungunsten von Apalutamid aufgrund des Cross-overs, und zeigen eine gute Verträglichkeit der Therapie mit Apalutamid. Die niedrige Rate an Therapieabbrüchen und die Aufrechterhaltung der Lebensqualität bestätigen das günstige Nebenwirkungsprofil.

In der Zusammenschau aller positiven Effekte, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Symptomatik, bestätigt der zweite Datenschnitt den unserer Meinung nach beträchtlichen Zusatznutzen, der durch negative Effekte in der Verträglichkeit nicht herabzustufen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Dann fangen wir mit den beiden eingangs von mir schon gestellten Fragen an. Mir ist es jetzt egal, ob wir mit der AkdÄ, der DGHO oder der Deutschen Gesellschaft für Urologie beginnen.

Zum einen wurde in mehreren Stellungnahmen, insbesondere derjenigen der DGHO und der DGU, aber auch in anderen dargetan, dass die vom IQWiG durchgeführte Saldierung der Nebenwirkungen erklärungsbedürftig sei, vor allen Dingen im Blick zu in diesem Anwendungsgebiet durchgeführten Vorverfahren. Darüber müssten wir uns unterhalten, ebenso über die Unterschiedlichkeiten, die die AkdÄ in den beiden Studienarmen kritisiert. Ich schlage einfach einmal vor, dass wir mit der AkdÄ anfangen. Wer macht das? – Herr Dr. Fetscher, bitte.

Herr PD Dr. Fetscher (AkdÄ): Ich will die Stellungnahme der AkdÄ nicht wiederholen, da sie ja vorliegt, sondern nur ein paar Aspekte hervorheben. Ein Aspekt ist das, was Sie angesprochen hatten, die aus unserer Sicht nicht ganz ausreichende Bewertung der Schadensseite mit einem Todesratenunterschied von zehn zu eins und einem in dem *New-England-Journal-Originalpaper* meines Erachtens völlig diffus zusammengefassten Textabschnitt dazu, was da die Todesursachen waren. Dadurch hat man das Gefühl, die Mortalität zwischen beiden Armen ist zumindest zehn zu eins verschieden. Das kann man, auch wenn es bei der großen Zahl an Patienten unter der Signifikanzgrenze bleibt, nicht ganz wegdiskutieren.

Es gibt ein paar Nebenwirkungen, die man bei dieser Substanzklasse erwarten muss. Ich habe mir sehr ausführlich das Protokoll der Anhörung vom 8. April mit einer ja analogen Diskussion durchgelesen. Ich habe sieben Stunden in London mit Herrn Dombre zu dem Thema Enzalutamid auf EMA-Ebene verbracht. Die Diskussionen sind ja praktisch déjà-vu-mäßig identisch, und Herr Wörmann hat sehr zu Recht gesagt: Diese Patienten leben mit einem hohen Basistoxizitätssatz aus der androgenen Primärtherapie. Da man muss eben differenzieren: Wie viel kommt durch diese zusätzliche Therapie bei Patienten hinzu, die bereits eine Menge Nebenwirkungen mitbringen? Das ist gar nicht so ganz ohne. Trotzdem gibt es für diese Substanzgruppe eben in Bezug auf Arthralgie, Frakturen, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Hautausschläge und neurologische Veränderungen durchaus ein Ungleichgewicht, das zeigt, dass diese Therapie weder ungefährlich noch unschädlich ist. Sie ist unter dem Strich vergleichbar, aber sie ist ganz bestimmt nicht sozusagen vergleichbar mit weniger belastenden Therapien aus diesem Formenkreis. Das war der erste Punkt, den wir in unserer Stellungnahme haben.

Der zweite Punkt: In der Diskussion im April wurde auch das Thema behandelt, ob wir Laborwerte oder Patienten behandeln. Natürlich behandeln wir Patienten, und diese Patienten haben ein ganz komplexes Bild an Problemen, die sie vor sich stehen sehen. Trotzdem gibt es – dies ist unumstritten – keinen Beweis dafür, dass wir etwas Positives erreichen, wenn wir die PSA-Progression verschieben, was wir letzten Endes hier ja tun. Das konnte bisher weder in überzeugender Weise das Überleben noch die Lebensqualität dieser Patientengruppe verbessern, was insofern erstaunlich ist, als wir ja immer wieder hören, wie stark sie emotional unter dem Druck der Bedrohung durch die Erkrankung und auch unter den Symptomen leiden, die die Krankheit hervorruft, wenn sie dann progredient ist. Das mag an den fähigen, kompetenten Therapien liegen, die man dann macht, wenn in der Kontrollgruppe die Krankheit progredient ist; aber es gelingt eben nicht, das zu beweisen. Deswegen ist unser Resümee: Bei einer doch gegebenen Toxizität, die sich schon noch von dem Placebo-Arm unterscheidet, dem fehlenden eindeutigen Nachweis eines Überlebensvorteils und einem fehlenden eindeutigen Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität kann man aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen nicht sozusagen als Etikett verleihen. Vielmehr würden wir das nicht quantifizierbar nennen.

Ich habe jetzt noch zwei ärztliche Anmerkungen, die ich mir als seit 30 Jahren uroonkologisch tätiger Arzt leiste, der seinen eigenen Vater mit dieser Krankheit behandeln musste, also mit meinem eigenen Vater in derselben Situation war. Insofern glaube ich, dass ich das gut nachvollziehen kann. Aber es sind nur zwei Schlussbemerkungen.

Wir haben gelernt, auch in diesem Kreis hier, Lebensqualitätsdifferenzen als bei gleichem Überleben relevant zu akzeptieren. Wir haben gelernt, Therapien, die einen

Überlebensvorteil bieten, selbst dann zu akzeptieren, wenn sie toxischer sind. Wir haben aber hier einen Paradigmenwechsel, und ich kann Ihnen sagen, das war in London fünf Stunden lang Thema. Wir reden über eine Differenz, die weder die Lebensqualität eindeutig noch das Überleben bisher zumindest eindeutig verbessert, und trotzdem sollen wir sozusagen dieser Therapie den Gütestatus eines Nutzens zuweisen.

Den Endpunkt MFS kann man als strategisch oder synthetisch bezeichnen, man kann ihn klinisch relevant nennen; aber er ist im Prinzip ein Instrument, um diese Indikation zu legitimieren, aus meiner Sicht gar kein unwürdiges oder uninteressantes Instrument, aber er bedarf der Validierung. Solange nicht Lebensqualität oder Überleben irgendwann zur Würdigung dieses Endpunktes MFS hinzukommt, bleibt er für mich ein Stück weit synthetisch und ein Stück weit auch aus gesellschaftlicher Sicht die Frage bestehen: Wie weit wollen wir diese Art von Therapie als Gesellschaft unterstützen?

Unser allerletzter Punkt ist: Das Ganze findet ja vor dem Hintergrund statt, dass diese Gruppe, die M0CRPC, so definiert wird, also nicht metastasierte, PSA-progrediente, hormonrefraktäre Prostatakarzinom-Patienten. Das ist eine große Gruppe; sie hat einen Bedarf, behandelt zu werden, aber sie ist nicht so homogen, auch nicht in der Wahrnehmung des Bedarfs subjektiv, auch nicht in der Wahrnehmung des Bedarfs objektiv. Wenn man die Diskussion vom April einmal genau liest, dann kommt das heraus, was sozusagen schon mein Schlussstatement ist: Diese Gruppe muss man als solche in diese Studie aufnehmen. Das waren 330 Zentren in 26 Ländern, etwa vier Patienten pro Zentrum; das ist erst mal eine Startgruppe, um diese Patienteneinheit zu verstehen. Aber wenn ich diese Patientengruppe als Kliniker angucke, der selbst etwa 2.000 Patienten mit dieser Erkrankung im metastasierten Stadium gesehen hat, denn die Onkologen sehen ja primär nur die Metastasierten, dann ist das eine Gruppe, die eben in eine Vielzahl von Untergruppen zerfällt. Das haben Herr Kollege Grimm und Herr Kollege Hölzer im April auch schon gesagt: Es gibt in dieser Gruppe Patienten, die vielleicht mit dieser Therapie übertherapiert werden, vielleicht sogar welche, wie Herr Grimm sagte, die untertherapiert werden. Außerdem gibt es eine große Gruppe, für die die Therapie genau ideal ist.

Was ich mir als Kliniker abschließend wünschen würde, ist eine Folgestudie, die so groß ist, dass sie mir hilft, innerhalb dieser Gruppe zu diesem neuen therapeutischen Instrument zu differenzieren, das man sehr bereitwillig als Arzt akzeptiert und das ein neues Angebot ist. Weil ich nicht glaube, dass alle Patienten mit M0CRPC die gleiche Therapie brauchen, geht es dabei um folgende Frage: Wie kann ich differenziert innerhalb dieser Gruppe therapieren, ohne dass ich allen diesen Patienten die gleiche Therapie gebe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Fetscher. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Frosien und Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben beim Prostatakarzinom eine ganz ungewöhnliche Situation, dass der PSA-Wert als Serummarker verfügbar ist wie bei fast keiner anderen Krankheit und dass wir beim PSA-Wert schon dann einen Anstieg sehen, wenn noch keine Metastasen sichtbar sind. Da muss man deutlich sagen: Das ist jetzt der Stand der letzten drei, vier Jahre.

Wenn in Zukunft Szintigraphien PSMA-Scan-sensitiver und in der Breite eingeführt werden, dann wird die Gruppe der Patienten kleiner sein, bei der wir nur Laborwerterhöhungen haben

und noch keine Metastasen finden können. Das heißt – dies haben wir hier deutlich formuliert –, nach unserem Empfinden ist das metastasenfremde Überleben beim Prostatakarzinom eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens. Bei den anderen sehen wir erst, wenn bildgebende Metastasen da sind, und hier haben wir in der Zeit dazwischen, während derer die Patienten – das haben wir auch schon einmal formuliert – bereits beunruhigt sind. Wenn die Patienten nicht beunruhigt sind, ist die Ehefrau beunruhigt, weil der PSA immer ansteigt und die Patienten dann irgendwann Metastasen haben.

Wir sehen seitens der Fachgesellschaft einen Wert, Krankheit aufzuhalten. Die Frage ist: An welchen Parametern machen wir das fest? Von unserer Seite aus sehen wir erst einmal nicht grundsätzlich einen Unterschied innerhalb der Substanzklasse, weil es noch keine Vergleiche gibt. Das heißt, die Diskussion, die wir bei Enzalutamid hatten, ist meines Erachtens ähnlich wie zu Apalutamid, und dasselbe wird es für Darolutamid geben. Das ist der dritte Wirkstoff, inzwischen publiziert, auch im *New England Journal of Medicine*; er wird gerade auf eine Zulassung warten.

Unsere Einschätzung ist: Ja, wir verzögern deutlich den Krankheitsprogress, und zwar mit einem beeindruckenden Hazard Ratio. Die Frage ist, wer davon profitiert – das hat Herr Fetscher, glaube ich, genau richtig formuliert – und wie lange die Patienten davon profitieren.

Nach unserer Einschätzung – vielleicht haben wir nicht die allerneueste Nachanalyse – sehen wir das Gesamtüberleben nicht als signifikant verlängert an; zumindest haben wir keinen signifikanten Unterschied gesehen. Wenn es noch einen späteren Datenschnitt gibt, dann haben wir den vielleicht nicht. Das heißt, wir hängen hier auf dem progressionsfreien Überleben, und wenn wir jetzt konsistent argumentieren, dann argumentieren wir: Wichtig ist, ob dies dem Patienten etwas bringt. Deswegen haben wir uns hier so sehr gewundert, warum hier ein großer Vorteil bei den Nebenwirkungen herauskam und so hoch gewertet wurde. Alle Patienten bekommen Androgensuppression, und Sie haben gesehen: Unter Androgensuppression haben 34 Prozent der Patienten im Kontrollarm schwere Nebenwirkungen. Also, das ist die Basis, über die wir reden. Dann kommen jetzt durch das Apalutamid noch gut 10 Prozent oben darauf.

Ganz grundsätzlich: Wenn wir in der endokrinen Therapie sind, erwarten wir nicht, dass ein Zusatz an endokriner Therapie die Nebenwirkungen reduziert. Wir haben es auch nicht bei Enzalutamid gesehen, und bei Darolutamid scheint es auch nicht so herauszukommen. Deswegen waren wir etwas erstaunt, dass die Nebenwirkungen hier so massiv bewertet wurden, eben etwa um die Hälfte erhöhte schwere Nebenwirkungen. Wenn es sich in Wirklichkeit darum handelt, dass die Patienten bei Verzögerung der Progression weniger lokale Nebenwirkungen haben, zum Beispiel aufgrund der Prostatavergrößerung, dann wäre das ein patientenrelevanter Endpunkt, der hier aber absolut im Bereich von etwa 5 Prozent zu werten ist, also kein dramatischer Effekt.

Weil das so ist, war unsere Zusammenfassung: Ja, wir sehen eine Gruppe von Patienten, die dieses Präparat verlangen, weil sie wissen, dass man damit Krankheit verzögert. Gerade jüngere Patienten, wenn ich 50-, 55-, 60-Jährige sehe, schätzen alles, was sie an Zeit mit Lebensqualität gewinnen, hoch; das wird hier aber nicht deutlich gemessen. Also, von unserer Seite aus: Ja, es ist ein Wert. Wir würden gerne Überlebenszeitdaten und Daten haben, die deutlich zeigen, dass die Lebensqualität profitiert oder ob es – das ist das, was

Herr Fetscher gesagt hat – eine Gruppe von Patienten gibt, die davon profitieren. – Kurze Ergänzung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Wie immer man das quantifiziert. Dieses Problem mit der Niere, das Sie schon angesprochen haben, ist ja letztlich eine Form der symptomatischen Progression. Das fällt ja nicht unter Nebenwirkungen der Therapie, wie das angegeben worden ist, sondern auch, wenn wir im Bereich von 5 vs. 10 Prozent sind, verzögern wir damit die klinische Symptomatik am Harntrakt und an der Niere. Das ist der Effekt, den wir da sehen, und das ist ja relativ konsistent mit der Tatsache – das ist bisher noch nicht erwähnt worden –, dass wir auch die symptomatische Progression verzögert sehen, wenn ich es richtig im Kopf habe, mit einer Hazard Ratio von 0,45, was zumindest allgemein als patientenrelevanter Endpunkt angesehen wird.

Hinsichtlich des dritten Punktes weiß ich nicht, in welchem Zusammenhang die Diskussion da geführt wird. Vielleicht noch einmal eine Stellungnahme zu dem Vorherigen: Wir behandeln ja schon nicht alle Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Wir reden hier von denjenigen mit einer kurzen PSA-Verdoppelungszeit. Das heißt, wir haben schon eine Selektion hinsichtlich der Hochrisikopatienten. Weitere Selektionen sehe ich nicht am Horizont heraufdämmern, ehrlich gesagt. Als Letztes – ich habe das auch im Vorfeld nur gerücheweise gehört –: Aber wenn wir jetzt einen zweiten Datenschnitt mit einer signifikanten Überlebensverlängerung haben, dann ergibt sich für mich eigentlich schon ein ganz rundes Bild dazu, je nachdem, wie das dann verfahrenstechnisch bewertet wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Frosien, dann Herr Vervölgyi, anschließend Frau Wenzel-Seifert.

Herr Frosien (Janssen): Also, das sind jetzt relativ viele Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Frosien (Janssen): Ich versuche jetzt einmal, sie Stück für Stück abzuarbeiten. Ich fange damit an und möchte bestätigen, dass wir mit der Stellungnahme einen zweiten Datenschnitt eingereicht haben, in dem sich mit einem Hazard Ratio von 0,75 – unadjustiert, unkorrigiert – ein signifikanter Überlebensvorteil zeigt, sodass sich aus unserer Sicht bei der Wirksamkeit eben auch ein langfristiger Nutzen im Gesamtüberleben darstellt. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führen, weise ich darauf hin, dass wir hier eine RCT haben, die eine Zwei-zu-eins-Randomisierung vorgesehen hat, sodass wir die zehn zu eins Todesfälle, die zehn Todesfälle eben in dem Arm haben, der zweimal so viele Patienten hat wie im Placebo-Arm. Ich habe jetzt hier auch noch einmal hineingeschaut: Mit Ausnahme von zwei Events – das ist zum einen eine Blutvergiftung mit zwei Ereignissen und zum anderen das Prostatakarzinom als das Ereignis, das zum Tod geführt hat – haben wir zum ersten Datenschnitt keine Events, die öfter als einmal aufgetreten sind. Zusätzlich sehen wir – das wurde auch schon gesagt – eben auch bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, keinen statistisch signifikanten Nachteil. Das zeigt sich auch in den anderen

unerwünschten Ereignissen, bei denen wir ebenfalls bei keiner der Hauptkategorien einen statistisch signifikanten Nachteil haben.

Ich möchte noch auf den angesprochenen Vorteil der unerwünschten Ereignisse bei den Erkrankungen der Nieren und Harnwege eingehen. Im Dossier haben wir eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt, die das Ziel hatte, Ereignisse stärker zu differenzieren, zum einen Ereignisse, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, und zum anderen Ereignisse, die tatsächlich den unerwünschten Ereignissen zuzuordnen sind. Diese Analyse gibt Hinweise darauf, dass die Ereignisse der Erkrankungen in Nieren und Harnwegen eben auch den unerwünschten Ereignissen zuzuordnen sind. Dies entspräche auch der Einschätzung des IQWiG, sodass wir glauben, dass ungeachtet der tatsächlichen Zuordnung hierin auch ein patientenrelevanter Vorteil zu sehen ist, den die Patienten eindeutig spüren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, dann Frau Wenzel.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auch noch mal auf den Punkt unerwünschte Ereignisse bei den Nieren und Harnwegen eingehen. Es ist nämlich gerade nicht so – ich glaube, da liegt ein Missverständnis vor –, dass der Zusatznutzen, den wir abgeleitet haben, auf diesem Endpunkt basiert. An mehreren Stellen in der Dossierbewertung haben wir geschrieben, dass es wahrscheinlich so ist, dass es eben gerade nicht eine Nebenwirkung, sondern eine Ausprägung der Symptomatik ist. Was im Endeffekt dazu geführt hat, warum wir den Zusatznutzen abgeleitet haben, ist nämlich genau der Endpunkt „symptomatische Progression“, der im Gegensatz zum Beispiel zur Bewertung von Enzalutamid halt vorlag. Diesen Endpunkt haben wir uns hinsichtlich seiner Operationalisierung sehr genau angeschaut und sind dann zu der Einschätzung gekommen, dass er die symptomatische Progression sehr gut abbildet und daher auch der Vorteil herrührt.

Wenn man natürlich jetzt die symptomatische Progression hinnimmt und dann auf der gleichen Seite auch noch UEs sieht, die eigentlich ähnliche Dinge abbilden, dann kommt das natürlich in der Saldierung irgendwie überein, dann gibt das ein rundes Bild. Aber im Endeffekt basiert der Vorteil tatsächlich auf diesem Endpunkt „symptomatische Progression“.

Herr Miller, Sie habe ich gerade so verstanden, dass Sie noch Zweifel an der Patientenrelevanz dieses Endpunktes haben. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Nein, ganz im Gegenteil, es bestätigt. Das ist einer der Aspekte der symptomatischen Progression, genau so, wie Sie es gerade gesagt haben. Wir reduzieren damit die symptomatische Progression. Das sind eben keine Nebenwirkungen vom Medikament, sondern es sind Auswirkungen der Erkrankung; genauso ist es. Genauso habe ich es auch gemeint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert und dann Frau Geier.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage geht in dieselbe Richtung. Wir hatten den Zusatznutzen auch eher auf der symptomatischen Progression begründet gesehen. Es gab halt Quantifizierungsprobleme; außerdem kam noch der Endpunkt bezüglich dieser SOC Niere und Harnwege hinzu, die dann ins Bild mit hineinpasst.

Ich habe aber noch eine Frage an Herrn Wörmann. Folgendes hat mich an Ihrer Stellungnahme ein bisschen gewundert: Sie haben früher immer das Konzept PFS-plus vertreten. Ist nicht die symptomatische Progression genau das, was Sie da gefordert haben? Also, insofern wunderte mich oder uns, dass wegen dieses Endpunktes Niere/Harnwege so viel Schelte kommt. – Ich hätte noch eine zweite Frage an den Unternehmer, aber vielleicht erst an Herrn Wörmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es geht genau in dieselbe Richtung. Also, wenn es eindeutig dem zuzuordnen ist, dann ist das für uns aber methodisch wirklich nicht so klar formuliert, so wie Sie es jetzt formulieren dürfen, Herr Vervölgyi, dann passt das, wenn es so ist: Dann ist das PFS-plus, und dann ist der symptomatische Progress damit erfasst; das würde inhaltlich dazu passen. Aber es kann nicht unter Nebenwirkungen sozusagen saldiert werden. Deswegen sollte man das deutlich trennen, auch in der Begründung.

Wenn nun obendrein noch herauskommt, dass es jetzt auch für Apalutamid einen Überlebensvorteil gibt, so wie für den dritten Androgenenrezeptor-Inhibitor in der Gruppe publiziert, dieses Darolutamid, dann würde das grundsätzlich passen, und somit fiele Enzalutamid etwas heraus, wobei das möglicherweise nicht heißt, dass Enzalutamid weniger wirksam ist, sondern nur noch nicht dieselben Datenschnitte hat, um es wirklich deutlich zu machen.

Grundsätzlich ist die Tatsache, dass eine progressionsfreie Überlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,3 irgendwann noch einen Überlebensvorteil ergibt, ja nicht unerwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte nur kurz sagen, wie es eigentlich dazu kommt, dass zumindest in den Tabellen von Nebenwirkungen gesprochen wird. Es ist ja nun einmal so: Das beruht auf unerwünschten Ereignissen. Sie sind aufgrund Ihrer Erhebung und der Datenqualität eigentlich nicht geeignet, um Endpunkte auf Nutzenseite gut abzubilden. Unsere Methodik sagt eigentlich, dass wir diese Endpunkte eher den Nebenwirkungen zuordnen. In der Abwägung steht aber eindeutig beschrieben, dass das tatsächlich eigentlich keine Nebenwirkung sein kann, sondern eher halt genau das, was ich eben sagte. – Das nur zur Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweite Frage, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Die zweite Frage bezieht sich auf einen der Kritikpunkte der AkdÄ, und zwar werden die Anteile an Patienten, die im Kontrollarm bzw. im Apalutamid-Arm nach den Progressen adäquate Folgetherapie erhalten haben, mit 77,8 Prozent bzw. 52,5 Prozent im Apalutamid-Arm angegeben; ich habe es jetzt nicht überprüft. Ich erinnere mich, wir hatten eine ähnliche Diskussion auch schon bei Enzalutamid. Das sind ja Zahlen, die sich auf den bildgebend erfassten Progress beziehen, der noch nicht unbedingt symptomatisch ist. Könnte das die Erklärung dafür sein – dies ist jetzt auch die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer –, warum nicht sofort eine Folgetherapie eingeleitet wird?

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

Herr Frosien (Janssen): Also, die Aussagen zu der Verteilung der Folgetherapie sind mit Limitationen verbunden. Patienten im Placebo-Arm erlitten deutlich früher eine Progression, auch eine radiografische Progression, und brachen daher auch früher ab. Dadurch hatten diese Patienten einfach mehr Zeit, eine dokumentierte Nachfolgetherapie zu erhalten, was sich dann auch in den angesprochenen Häufigkeiten der Folgetherapie widerspiegelt.

Wir haben jetzt auch Daten zum zweiten Datenschnitt. Darin zeigt sich, dass sich diese Zahlen eben angleichen. Zum zweiten Datenschnitt erhalten knapp 70 Prozent der Patienten im Interventionsarm eine Folgetherapie gegenüber 80 Prozent im Placebo-Arm. Da ist vielleicht auch noch zur Einordnung wichtig: Zum ersten Datenschnitt hatten noch über 60 Prozent der Patienten im Apalutamid-Arm die Interventionsmedikation erhalten, verglichen zu knapp 30 Prozent im Placebo-Arm, und jetzt zum zweiten Datenschnitt haben immer noch 40 Prozent der Patienten des Apalutamid-Arms die Studienmedikation erhalten, sodass eben der Zeitpunkt, wann der Progress eintritt, letztlich die Erklärung darstellt, warum hier zumindest zum ersten Datenschnitt eine größere Diskrepanz zu sehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Fetscher.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Das war ein ganz großes Thema in London bei der Diskussion über Enzalutamid: Was passiert mit den Patienten, die nach der Studientherapie progredient werden? Schießen wir Pulver zu früh ab, und haben sie in der nächsten Progression eine schlechtere Prognose? Das war damals noch sehr viel offener, als es heute ist, und es gehört zu den Dingen, die wir heute hier, glaube ich, ein bisschen besser zu verstehen beginnen. Wenn die Folgetherapien in beiden Gruppen gleich gut funktionieren, dann gleicht sich der Nachteil nicht aus; das war ja einer der Gründe, warum wir uns auch in London fragten: Wenn das Überleben gleich ist, liegt es vielleicht daran, dass die Patienten in der Progression nach der Studientherapie einfach ein schlechteres Ansprechen haben. Aber wenn das nicht so ist, dann würde sich das nicht zu ihrem Nachteil auswirken.

Das wussten wir alles nicht, und das war auch damals nicht untersucht. Das war ein großer Kritikpunkt. Es gehört zu den Pflichten des Unternehmers, folgende Fragen zu beantworten: Was passiert nach Abbruch meiner Medikation? Was gibt es im letzten Kapitel des Lebens dieser Patienten noch an Ereignissen, und gleichen sich da die Vor- und Nachteile aus? Schießen wir einfach früher und erreichen am Ende für alle das Gleiche? Ich glaube, wir nähern uns da eigentlich, dass das nicht so ist. Aber bis vor Kurzem waren die Daten dafür zumindest noch nicht eindeutig interpretierbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Frosien, bitte, anschließend Nachfrage Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Geier.

Herr Frosien (Janssen): Auch zum ersten Datenschnitt gab es Hinweise darauf, dass eben der Start mit Apalutamid als Therapiestrategie gegenüber dem abwartenden Vorgehen und einer dann erst im metastasierten Stadium erfolgenden Nachfolgetherapie überlegen ist. Das war der Endpunkt PFS 2, der auch schon zum ersten Datenschnitt einen statistisch signifikanten Vorteil gezeigt hat, sodass man auch da schon relevante Hinweise darauf hatte, dass der Start der Therapie mit Apalutamid im Hochrisiko-, nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom einen Vorteil bietet. Mit dem zweiten Datenschnitt bestätigt sich dieser Vorteil eben jetzt mit dem signifikanten OS-Vorteil mit einem Hazard

Ratio von 0,75, und auch das PFS ist weiterhin statistisch signifikant mit einem hohen Hazard Ratio, einer hohen Risikoreduktion, sodass wir aus unserer Sicht da ausreichend Hinweise dazu sehen, dass langfristig Patienten unter Apalutamid auch unter Berücksichtigung der Folgetherapien profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich stelle noch einmal die Frage. Ihre Ausführungen erklären jetzt erst einmal die Differenz zwischen den beiden Armen. Ich wollte aber auch darauf hinaus, dass ja nicht alle sofort nach einem Progress behandelt werden, sodass klar ist, dass nicht 100 Prozent eine Folgetherapie bekommen, sondern dies erst dann geschieht, wenn sie symptomatisch sind; zudem kommen noch die patientenindividuellen Abwägungen hinzu. Das hätte ich gerne noch bestätigt bekommen.

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

(Herr Prof. Dr. Miller [DGU]: Soll ich vielleicht dazu etwas sagen, weil er es nicht entscheiden muss, wenn die Patienten behandelt werden?)

– Sie können ja zuerst noch etwas sagen, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Aber ich kann auch gern Herr Tran erst antworten lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, machen Sie, machen Sie. – Herr Tran kommt dann danach dran. Das ist aus der Praxis besser.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Es ist genau so, wie Sie sagen. Am Ende ist es eine Ermessensentscheidung, ob ich aufgrund des PSA und radiografischen Progresses schon die nächste Behandlung mache oder auf klinische Symptome warte. Das wird bei einem großen Teil der Patienten so sein: Wenn zwei der drei Faktoren progredient sind, dann wird in den meisten Fällen behandelt. Es werden aber sicherlich einige Patienten auch erst dann in der klinischen Symptomatik behandelt. Das kann diese Differenz zum Teil erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Tran (Janssen): Dann habe ich jetzt doch direkt zwei Kommentare, zum einen zu Ihrer Anmerkung: Beim ersten Datenschnitt ist tatsächlich herausgekommen, dass es im Apalutamid-Arm eine Verzögerung zwischen der Entdeckung der Metastase bis zur nächsten Therapie von 55 Tagen gegeben hat; im Placebo-Arm waren es 44 Tage. Das heißt, es gab tatsächlich eine zeitliche Verzögerung, wie sie Herr Professor Miller jetzt auch beschrieben hat, allerdings nicht basierend auf dem PSA-Wert, der ja in der Studie auch verblindet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Ich würde gern nochmals auf diese symptomatische Progression zurückkommen, weil das ja in diesem Kontext ein sehr wichtiger Endpunkt ist. Er besteht aus drei Teilkomponenten. Eine Teilkomponente ist mir noch nicht so ganz klar – vielleicht können Sie mir da weiterhelfen –, und zwar ist dies die Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen

systemischen Krebstherapie. Nun ist die Frage: Wie wurde die Schmerzprogression bei dieser Teilkomponente erhoben, und wie ist diese Oder-Verknüpfung zu verstehen? Ist das Schmerzprogression mit Bedarf der Initiierung einer neuen Krebstherapie, oder ist das separat zu sehen? Vielleicht können Sie da weiterhelfen.

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

Herr Frosien (Janssen): Der Endpunkt „Symptomatische Progression“ fragte primär ab, ob der Patient seit der letzten Visite eine schwerwiegende symptomatische Komplikation bzw. eine symptomatische Progression hat. Dann folgte die Frage nach einer therapeutischen Konsequenz, und dort wurden definierte therapeutische Konsequenzen definiert, die eben in der Kombination den symptomatischen Progressionsendpunkt auslösten. Das heißt konkret: Eine Schmerzprogression wurde dann als symptomatisches Progressionsevent gewertet, wenn eben eine systemische Folgetherapie erfolgte. Die Rationale dahinter, warum das so gewählt wurde, ist so zu sehen, dass dadurch sichergestellt werden sollte, dass eben wirklich schwerwiegende und schwere Symptome und symptomatische Komplikationen in diesem Endpunkt abgebildet werden, sodass hier eindeutig patientenrelevante Events dargestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Vielleicht habe ich das noch nicht ganz verstanden. Wie wurde der Schmerz erhoben? War das ein Fragebogen, oder wie kann man sich das vorstellen?

Herr Frosien (Janssen): Der Endpunkt wurde vom Arzt ausgewertet. Der Arzt hatte den Patienten vor sich, und es wurde dann abgefragt, ob Schmerzen bzw. ob symptomatische Komplikationen vorliegen. Anschließend musste der Arzt entscheiden, ob diese Schmerzen bzw. die symptomatischen Komplikationen so schwerwiegend sind, dass eben die definierten Folgetherapien bzw. die definierten Interventionen eingesetzt werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage.

Frau Dr. Geier: Das müssen wir tun, weil wir uns auch sehr mit Details beschäftigen. Das ist eine Ja-Nein-Frage: Schmerz liegt vor, ja oder nein.

Herr Frosien (Janssen): Ja, genau: Liegt eine symptomatische Progression vor, Ja/Nein im Fragebogen, und dann kam: Wurde eine Folgetherapie initiiert? – Ja/Nein, und wenn Ja, welche? – So entschied sich, wie das Event zu diesen Teilkomponenten zugeordnet wird.

Frau Dr. Geier: Die symptomatische Progression ist ja ein Teil davon; aber die Schmerzprogression ist ja eben das, was für uns auch relevant ist. Also, das war eine Ja-Nein-Frage bezüglich Schmerz?

Herr Frosien (Janssen): Ja. Wir hatten ja auch Patienten zu Baseline, bei denen eine Symptomatik bereits vorlag, sodass bei diesem Endpunkt nicht nur ein erstmaliges Auftreten von Schmerzen vorliegen konnte, sondern eben auch eine weitere Schmerzprogression, die zu einer Intervention führte, sodass dieser Endpunkt auch Patienten abbilden konnte, die zur Baseline bereits eine gewisse Symptomatik abgebildet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, Herr Nell und dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte nur kurz nachfragen: Schmerz ist klar, ist eindeutig, Schmerz Ja/Nein oder Zunahme Ja/Nein. Aber wurde auch die Art der symptomatischen Progression, wenn es kein Schmerz war, erhoben? Wurde nur einfach abgefragt, symptomatische Progression ja/nein, oder wurde da auch sozusagen der Ort, das Symptom oder was auch immer konkret erfasst?

Herr Tran (Janssen): Für den Endpunkt zählten tatsächlich krankheitsbedingte Schmerzen oder Progression. Jeglicher anderer Schmerz wurde ausgeschlossen von dem Endpunkt, sondern der Schmerz musste sich auf die Grunderkrankung Prostatakarzinom beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer noch einmal, dann Herr Nell.

Herr Dr. Mayer: Aber erneut die Frage: Wurde die Art der Progression erfasst? Das heißt, es wurde nur einfach prostataspezifisch erfasst, aber nicht Kopfschmerz, urologischer Schmerz, Brustschmerz, keine Ahnung? Also, es wurde nicht erfasst, wenn das vorliegende Symptom kein Schmerz war, sondern beispielsweise Dyspnoe? Was war eigentlich Symptom?

Herr Tran (Janssen): Das waren jetzt Schmerzen, bezogen auf die lokoregionäre Progression der Prostata.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Glauben Sie, dass der Patient, wenn Sie ihm die Frage stellen: „Wie sind Sie denn symptomatisch progredient geworden?“, das versteht? Vielmehr fragen Sie dann de facto verschiedene dieser Symptome ab; Sie müssen fragen: Haben Sie neue Schmerzen gekriegt? Haben Sie neue Beschwerden beim Wasserlassen? Sie fragen also nach all diesen Sachen, die der Patient versteht. Die Frage nach der symptomatischen Progression versteht der Patient nicht. Sie stellen wir so in der Regel auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer wird jetzt sagen, dass ihm bekannt ist, dass man sie so nicht stellt.

Herr Dr. Mayer: Genau das war doch meine Frage. Der Kollege vom pU hat gesagt, er fragte nach symptomatischer Progression. Das erscheint mir für den Patienten sehr dubios. Deswegen wollte ich wissen: Welche Symptome schildert der Patient, und wurden die Symptome dokumentiert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien bitte.

Herr Frosien (Janssen): Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass bei diesem Endpunkt „Symptomatische Progression“ auch die Möglichkeit für den Arzt bestand, eben dies mit unerwünschten Ereignissen zu assoziieren. Wir haben die Operationalisierung des Endpunktes „Symptomatische Progression“ dargelegt und auch den Master-CRF in die Nutzenbewertung eingeführt. Der Arzt hatte die Möglichkeit, wenn er eben klar gesehen hat, dass diese symptomatische Progression auf eine Nebenwirkung zurückzuführen ist, dass dies in Kombination mit dem Endpunkt „Symptomatische Progression“ dargestellt und

erhoben wird, sodass eben im Regelfall relativ klar ist, welche Art der symptomatischen Progression vorlag, sodass eben auch eindeutig gezeigt werden kann, dass es sich hier um patientenrelevante, vom Patienten spürbare Ereignisse handelte, unabhängig davon, welche Intervention dann gefolgt ist.

Ich glaube, hier ist nochmals wichtig zu unterstreichen, dass die primäre Erhebung des Endpunkts „Symptomatische Progression“ eben die Frage betraf, welche Art von Symptomatik und symptomatischer Komplikation vorlag. Ich war leider nicht bei allen Patienten dabei, bei denen abgefragt wurde, um genau sagen zu können, wie symptomatische Progression erhoben wird. Das obliegt meines Erachtens auch der Hoheit der Ärzte, die das regelhaft machen und auch gut machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wäre sogar ziemlich doof gewesen, wenn Sie immer dabei gewesen wären. Dann hätten wir jetzt die Studie weggeschmissen.

Herr Frosien (Janssen): Wir haben versucht, größtmögliche Transparenz bei diesem Endpunkt „Symptomatische Progression“ walten zu lassen, haben das in der Operationalisierung auch dargelegt und haben das eingereicht, sodass es aus unserer Sicht keine Frage gibt, ob diese symptomatische Progression mit einem vom Patienten spürbaren Event oder mit einer solchen Progression assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Die nächste Frage stellt Herr Nell, dann folgt Herr Vervölgyi zur Aufklärung.

Herr Dr. Nell: Ich habe nur noch einmal eine Frage zum Endpunkt Schmerz allgemein; den haben Sie lediglich im Rahmen des FACT-P mit der schmerzspezifischen Subskala gemessen. Sie haben also keinen weiteren Fragebogen wie zum Beispiel den BPI-SF, den wir auch schon einmal hatten, hier genutzt. Es gibt also keinen Fragebogen dazu, ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Das ist korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe gerade eine Frage zu einem anderen Komplex, und zwar geht es um den zweiten Datenschnitt, den Sie eingereicht haben. Sie haben einen neuen SAP, einen neuen Statistischen Analyseplan geschrieben, in dem klargelegt ist, dass die neue Fallzahl bei 65 Prozent der ursprünglichen Fallzahl liegt. Können Sie noch einmal erläutern, wie es überhaupt erstens zu diesem neuen Datenschnitt gekommen ist und wo zweitens hier die Rationale liegt, dass es genau diese 65 Prozent sind?

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

Herr Dr. Sindern (Janssen): Ich kann erst einmal etwas zu der Rationale sagen. Das war eine Entscheidung im Unternehmen, die letztlich der Diskussion gefolgt ist, die mit den Zulassungsbehörden geführt wurde, was dann auch im EPAR Niederschlag gefunden hat. Hier finden Sie ja viele Hinweise auf die Notwendigkeit von reiferen Daten zur

Gesamtbewertung. Daraufhin hat das Unternehmen die Entscheidung getroffen, das Studienprotokoll am 3. März und den Statistischen Analyseplan am 4. März mit der von Ihnen genannten Event-Rate von 65 Prozent anzupassen, bezogen auf die finale Analyse, was dann 278 Todesfällen entspricht. Wie es exakt zu den 65 Prozent kommt, das kann ich Ihnen nicht sagen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ist denn sicher, dass die Entscheidung bezüglich dieser 65 Prozent in Unkenntnis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gefällt worden ist? War das alles vor oder nach Database Lock?

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

Herr Frosien (Janssen): Können Sie die Frage wiederholen? Ich habe sie akustisch nicht verstanden, tut mir leid.

Herr Dr. Vervölgyi: Das kann ich gern machen. – Die Frage ist, ob sicher ist, dass das in Unkenntnis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben gemacht worden ist, also in Unkenntnis der Daten zum Versterben der Patienten. Ist es also zum Beispiel vor oder nach Database Lock gemacht worden?

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

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Wir gehen davon aus, dass das in Unkenntnis der Ergebnisse festgelegt worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Ja, und der Database Lock – das haben wir auch in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht – war im April, und die formelle Ergänzung sowohl des Studienprotokolls als auch des SAP erfolgte im März, sodass man davon ausgehen kann, dass eben das in Unkenntnis erfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erledigt, Herr Sindern? – Okay. Dann Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Noch eine Nachfrage: Aber soweit ich hier vorher gehört habe, ist zum ersten Datenschnitt entblindet worden, oder? Das heißt, da sind doch der SAP und alles nach Entblindung verändert worden. Kann man dann davon ausgehen, dass keiner etwas weiß?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Selbstverständlich gibt es ein Monitoring der Fallzahlen. Ansonsten wäre es auch nicht möglich, überhaupt die eventgetriebenen Analysen durchzuführen. Das ist aber von einem unabhängigen Komitee durchgeführt worden, was selbstverständlich noch weiterhin in der Studie fortgeführt wird.

Ich kann nur noch wiederholen: Das Database Lock ist im April vorgenommen worden, und die Events bzw. die Anpassungen sowohl des SAP als auch des Protokolls erfolgten im März, sodass es keinerlei Hinweise darauf gibt, dass hier in Kenntnis der Eventraten ein

Datenschnitt vorgenommen wurde. Im Übrigen liegen hier Time-to-Event-Analysen vor, die eben nur mit einem formellen Datenschnitt und mit einer umfassenden Analyse der Daten zu machen sind, sodass hier keinerlei Möglichkeit besteht, vorab zu wissen, wie sich die Daten bewegen bzw. sich dann auch darstellen.

Herr Dr. Mayer: Ich habe nochmals eine kurze Nachfrage. – Aber jetzt noch mal für mich: Sie sind doch sozusagen der Sponsor der Studie, und Sie setzen Monitorer ein. Die Monitorer besuchen jeden Prüfarzt regelmäßig, sammeln Daten, und Database lock heißt doch nur, dass die Daten, die eingegeben worden sind, nicht mehr verändert werden. Das heißt aber nicht, dass man die eingesammelten Daten nicht kennt, die eingesammelt worden sind. So kenne ich Database Lock: Man macht nichts mehr an den Daten, aber kennen kann man sie natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien oder Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Herr Frosien hatte es eben aus meiner Sicht schon gesagt: Die Fallzahlen werden über dieses verblindete Datenkomitee erfasst oder monitoriert. Aber es ist nicht so, dass sozusagen dieser Datenschnitt jetzt gemacht worden ist, weil man ein bestimmtes Ergebnis hatte, sondern das ist sozusagen unabhängig davon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber wenn ich das richtig verstanden habe, ist dieser Datenschnitt auf Geheiß der Zulassungsbehörden entstanden. Er war also von extern getriggert, und das heißt, Sie müssten, um eine Fallzahl zu bestimmen, die in der zeitlichen Nähe dazu liegt, doch irgendwie wissen, wie viele Events aufgetreten sind. Zumindest das müssten Sie doch wissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Zunächst nochmals: Es war keine offizielle Aufforderung der Zulassungsbehörden, sondern es war eine interne Entscheidung, die wir getroffen haben – der Konzern, nicht wir in Deutschland –, die natürlich auch darauf zurückzuführen ist, dass generell ein späterer Datenschnitt mit mehr Reife verbunden ist, was dann auch die Aussagefähigkeit erhöht.

Ich denke, wir haben es jetzt schon ein paarmal gesagt: Es gibt ein Monitoring der Fallzahlen. Aber von da dann auch eine genaue Aussage zu machen, was die Ergebnisse sind, ohne die ganze Datenbank aufbereitet zu haben und alle Analysen zu fahren – es ist ja ein Vorgang von Wochen, der dafür erforderlich ist –, also die Vorstellung, man schaue so lange in die Daten hinein, bis das Ergebnis passe, entspricht nicht der Realität. Wenn das die Annahme ist, die hier besteht, kann ich nur sagen: Das kann nicht der Fall sein, und das ist auch nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das ist nicht die Annahme, Herr Sindern; ich kann Sie da sofort beruhigen. Vielmehr differenzieren wir hier regelhaft zwischen vorher im Studienprotokoll vorgesehenen Datenschnitten oder aufgrund von hoheitlichen Maßnahmen nachträglich angeforderten Datenschnitten, um eben von vornherein jedem Beteiligten die Lust und die Laune zu nehmen, mit Gott welchen möglichen oder unmöglichen

Manipulationsversuchen just in time die richtigen Datenschnitte zu ziehen. Es geht hier also weniger um die Frage, ob das jetzt von Ihnen in irgendeiner Form manipuliert worden ist. Die Frage, die wir uns immer stellen, ist vielmehr: War das eine Zahl, die vorher im Studienprotokoll vorgesehen war, oder ist die EMA irgendwann gekommen und hat gesagt, so, wir wollen das jetzt aus den und den Gründen haben, oder hat man das, weil man gesagt hat, je mehr Ereignisse man hat, umso besser wird es wohl sein, möglicherweise dann selbst gesetzt? Also, es geht weniger um den Vorwurf, dass Sie da irgendwelche Manipulationen betrieben haben, sondern um die Frage: Besteht nicht möglicherweise eine Selektion oder Verzerrung darin, dass zu einem Zeitpunkt, der nicht präspezifiziert war, dann eben ein solcher Datenschnitt gemacht wird? Das ist eine verfahrensrechtlich legitime Frage. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe abschließend noch eine Nachfrage dazu. Wenn das sozusagen unternehmensgetriggert war, verstehe ich aber trotzdem nicht, warum der Datenschnitt gerade jetzt gemacht worden ist, nämlich zum Dossier. Ich meine, wenn er Ende 2018 gemacht worden wäre, dann wäre er auch anderthalb Jahre nach dem Mai 2017 gemacht worden, also mit deutlich reiferen Daten, und hätte primär eingereicht werden können. Warum haben Sie das jetzt gerade zur Stellungnahme eingereicht? Das verstehe ich nicht. Klar, ist es sozusagen noch einmal ein bisschen später, aber der große Zeitraum war ja derjenige von dem ersten Datenschnitt bis Ende 2018, als Sie das Dossier zusammengestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Hätten wir das zum Dossier gewusst, hätten wir das geschrieben. Deshalb hatte ich eben auch nochmals genau die Zeitpunkte und Daten genannt, die hier zu nennen sind. Es war eine Anpassung des Studienprotokolls am 3. März und des SAP am 4. März. Ich glaube, das Dossier haben wir am 1. Februar eingereicht. Herr Frosien nannte eben, dass die Eventrate im April erreicht worden ist. Mit dem Erreichen dieser Eventzahl haben wir von diesem Datenschnitt Kenntnis bekommen. Wir haben die Geschäftsstelle kontaktiert – das war im April – und auch gefragt, wie wir nun damit umgehen sollen, und darauf die Antwort bekommen, dass wir den Datenschnitt mit der schriftlichen Stellungnahme einreichen sollen; so war genau der Zeitablauf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wobei ich sage, aus der Auskunft der Geschäftsstelle, dass Sie das mit der Stellungnahme einreichen, ist natürlich keine Folgerung zu ziehen, wie wir damit dann am Ende des Tages umgehen. – Jetzt habe ich Herrn Ehrmann und dann Herrn Nell.

Herr Ehrmann: Aus Patientensicht ist ja nicht nur die Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität interessant oder wichtig, sondern auch das Gesamtüberleben. Da haben wir ja quasi zunächst nur vorläufige Daten. Mich interessiert, ob noch die Chance besteht, dass wir langfristige Daten zum Gesamtüberleben bekommen, weil das für uns auch ein sehr wichtiges Kriterium ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Die Studie läuft weiter, der finale Datenschnitt ist auch eventgetrieben bei 85 Prozent der erwarteten Events. Das ist vermutlich gegen Ende 2022 zu erwarten, sodass wir dann einen finalen CSR Mitte 2023 erwarten dürfen. Das heißt, auch da werden selbstverständlich Langzeitdaten zum Gesamtüberleben vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine Rückfrage. Im EPAR wird der 12. September 2018 erwähnt. Gab es da auch noch einmal eine Interimsanalyse, oder wie ist das da zu verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Das war ein numerisches Update. Auf Anfrage der EMA sollte eben ein Fallzahl-Monitoring erfolgen – auch das wurde von der unabhängigen Monitoring-Kommission vorgenommen –, und diese Fallzahlentwicklung wurde dann zu 120 Tagen und 180 Tagen eingereicht. Weil die EMA durchaus in Erwartung von reiferen OS-Daten wissen wollte, wie sich das entwickele und wann in dem Fall der finale Datenschnitt zu erwarten sei, ist Janssen dem gefolgt und hat ein Fallzahl-Update eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Reichen Sie denn jetzt diesen neuen Datenschnitt bei der EMA ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Die Daten werden publiziert und dementsprechend auch in weiteren Verfahren und in dem weiteren Verlauf genutzt, ja.

Frau Bickel: Ich habe es akustisch nicht verstanden: Sie werden was?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er hat gesagt, dass sie publiziert werden und in weiteren Verfahren genutzt werden. Die Frage, ob sie explizit der EMA vorgelegt werden, hat er nicht beantwortet. – Deshalb müssen Sie sie noch beantworten.

Herr Frosien (Janssen): Soweit ich informiert bin, ist davon, da es eben eine formelle Anpassung des Studienprotokolls und des SAP gegeben hat, auch die EMA in Kenntnis zu setzen und ist es dementsprechend vorzulegen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Weil ich vorhin vergessen habe zu fragen: Wie definieren Sie „formelle Anpassung“? Ist das das landläufige Amendment, oder ist das noch etwas Anderes?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Es gab Amendment 9 des Protokolls, sodass dies aus unserer Sicht die formelle Anpassung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Fragen? Anregungen? – Frau Wenzel, Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich gestehe, wir haben es noch nicht ganz verstanden. Sie sagen immer, die 65 Prozent bezögen sich auf vorgegebene Ereignisse. Ich habe in Ihrer Stellungnahme „Todesfälle“ gelesen. Sind jetzt tatsächlich 65 Prozent der Todesfälle eingetreten? Ich frage danach, weil wir das aus dieser Stellungnahme, aus den Zahlen nicht entnehmen können; das war ja zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch deutlich weniger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen): Hier geht es um die Power-Kalkulation, wann eben ein statistisch signifikantes Ereignis mit einem vorab definierten Hazard Ratio zu erwarten ist. Die finale Analyse ist geplant, wenn 85 Prozent dieser gemäß Power-Kalkulation zu erwartenden Todesfälle eingetreten sind. Die 65 Prozent beziehen sich eben auf diese Power-Kalkulation. – Beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine letzte Frage habe ich noch, und zwar geht es um die MMRM-Daten zum EQ-5D. Diese hatten Sie ebenfalls nachgereicht, und wir hatten sie auch im Dossier schon gesehen. Hier ist uns noch unklar, was genau Sie in dem MMRM-Modell ausgerechnet haben. Haben Sie die mittlere Änderung seit Studienbeginn ausgewertet, oder ist es ein Kontrast zu einem gewissen Zeitpunkt? Das ist uns noch nicht klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eisele.

Herr PD Dr. Eisele (Janssen): Es ist die Veränderung zu Baseline, die ausgewertet worden ist. Wir geben in dem beigelegten pdf-Dokument genau an, wie das MMRM-Modell bezüglich der Variablen aufgebaut ist. Es ist zudem ein Modell, das keine Zeitinteraktion enthält. Das heißt, es benutzt quasi die kompletten Daten über die Zyklen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe noch zwei Nachfragen, die sich auf die Stellungnahme der AkdÄ beziehen; sie richten sich aber an den pU. Einen Punkt hatten Sie, Herr Tran, mit einem Nebensatz schon erwähnt: Der PSA-Wert war über die Studie hin verblindet. Dem behandelnden Arzt war es also über den PSA-Wert nicht möglich festzustellen, in welchem Arm der Patient war. Könnten Sie das vielleicht nochmals kurz bestätigen?

Die zweite Frage – das war, glaube ich, auch ein Kritikpunkt der AkdÄ – bezieht sich auf die Indikation einer ADT-Behandlung, nämlich die Frage, ob die Patienten, die hier eingeschlossen wurden, auch die Voraussetzungen erfüllen, die in der S3-Leitlinie dafür vorgesehen sind, eben die PSA-Verdoppelungszeit von weniger als drei Monaten. Könnten Sie dazu auch noch etwas sagen?

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

Herr Tran (Janssen): Zur ersten Frage kann ich bestätigen, dass in der Studie der PSA-Wert tatsächlich verblindet war, weil man auch nicht das Risiko eingehen wollte, dass aufgrund eines alleinigen PSA-Anstieges die Therapie abgebrochen wurde, wodurch der MFS-Endpunkt natürlich nicht erreicht werden könnte. – War die zweite Frage jetzt auch an uns gerichtet?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja!)

– Okay. Das ist letztendlich alles in der Versorgungsrealität passiert. Es sind Patienten aufgrund der ärztlichen Entscheidung vor der Studie auf die ADT gesetzt worden. Was wir in der Studie tatsächlich untersucht haben, betraf das anschließende Geschehen: Wenn diese Patienten in den Progress kommen und kastrationsresistent werden, aber bei den Patienten mit einer PSA-Verdoppelungszeit von ≤ 10 noch keine Metastasen detektiert worden sind, dann wurden sie in die Studie eingeschlossen. Das war letztendlich das Einschlusskriterium, um dieses Hochrisikopatientengut zu selektionieren. Alles andere mit der ADT-Therapie war vor der Studie im Ermessen des Arztes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend jemand von den Klinikern? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das Wichtige an diesem Verfahren ist eben, dass ADT als Androgendeprivation definiert ist. Das ist im Wesentlichen die Therapie mit Goserelin. Das ist ein relativ buntes Patientenkollektiv, die da hineinkommen. Meines Erachtens ist das Wichtige, dass die Kriterien für den raschen Progress erfüllt sind. Das ist sehr sauber definiert, und erfreulicherweise sind in allen drei Studien zu den drei Arzneimitteln dieselben Kriterien verwendet worden, dieselbe Verdoppelungszeit. Insofern sind die Studien auf die Dauer auch vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen, wenn Sie wünschen, Herr Sindern, die Möglichkeit geben, die zurückliegende Stunde kurz zu repetieren.

Herr Dr. Sindern (Janssen): Vielen Dank, das mache ich gerne. – Aus unserer Sicht waren es zwei Themen, die besonders ausführlich diskutiert worden sind. Da ist einmal der zweite Datenschnitt. Den haben wir nach einer formellen Anpassung sowohl des Studienprotokolls als auch des statistischen Analyseplans vorgenommen. Ich denke, das war auch eine gute Entscheidung, weil die Daten deutlich reifer sind. Wir können jetzt eindeutig etwas zum Gesamtüberleben sagen; hier haben wir einen signifikanten Vorteil mit einem Hazard Ratio von 0,75. Aber auch an anderen Stellen heute haben wir gemerkt, dass die Daten reifer sind, etwa wenn es um die Vergleichbarkeit der Folgetherapien ging. Wir haben auch insgesamt viel mehr Sym-Prog-Ereignisse, sodass insgesamt der Datenschnitt reifer ist.

Wir sehen eine hohe Konsistenz auch zum ersten Datenschnitt, sodass beide Datenschnitte zusammen sicherlich eine gute Basis für die Nutzenbewertung liefern. Zum zweiten Datenschnitt ist auch zu sagen, dass wir es vollständig für diejenigen Endpunkte dargestellt haben, die erhoben worden sind. Die Endpunkte, die zum Beispiel radiografisch bestimmt worden sind, wurden im zweiten Datenschnitt dann nicht mehr dargestellt.

Aber die Vollständigkeit, weshalb ich das erwähne, betrifft insbesondere die Daten zur Verträglichkeit. Das ist der zweite Punkt, auf den ich hier eingehen möchte; denn sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme haben wir die Nebenwirkungen

umfassend dargestellt und auch diskutiert. Ich denke, wir haben sie ins rechte Licht gerückt und auch adäquat bilanziert. Zu dieser Einschätzung der guten Verträglichkeit kommt auch die EMA, die hier nicht nur insgesamt die gute Verträglichkeit bescheinigt, sondern dies auch vor dem Hintergrund der Tatsache tut, dass diese Patienten ja weitgehend keine Symptome der Erkrankung haben. Gerade vor diesem Hintergrund wird auf die Notwendigkeit einer guten Verträglichkeit verwiesen. Auch die Lebensqualitätsdaten, bei Patienten, denen es bei Einschluss in die Studie relativ gut geht, bleiben konstant und lassen aufgrund der Verträglichkeit nicht nach. Von daher spricht dies für Apalutamid.

Das waren die beiden Themen, auf die ich nochmals verweisen wollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und dafür, dass Sie alle uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das natürlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:05 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: 2017-B-261 Apalutamid

Stand: November 2017

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

Apalutamid

zur Behandlung des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

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.

- operative Behandlung
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III (Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist):
Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinom.
- Beschluss vom 19. Juni 2008 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind): Protonentherapie beim Prostatakarzinom.

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	<p>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: <i>„Treatment of adult men with high-risk, non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC)“</i></p> <p>Inoffizielle Übersetzung: <i>“Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit hohem Risiko“</i></p>
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 Bicalutamid medac®	Bicalutamid medac ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko.
Flutamid L02BB01 Flutamid-biosyn®	<p>Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist.</p> <p>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.</p> <p>Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.</p>
Cyproteron G03HA01 Androcur®-Depot	<p>Androcur®-Depot wird ausschließlich bei Männern angewendet.</p> <p>Anwendungsgebiete sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH - Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben oder kontraindiziert sind. - initial zur Abmilderung des Flare-Phänomens, das zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des - Serum-Testosterons hervorgerufen werden kann.
Cyproteron G03HA01 Androcur®	<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,

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.

GnRH-Antagonisten

Abarelix L02BX01 Plenaxis® ¹	Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.
Degarelix L02BX02 FIRMAGON®	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.

GnRH-Agonisten

Buserelin L02AE01 Profact®	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Histerelin L02AE05 Vantas®	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.
Leuprorelin L02AE02 ELIGARD®	ELIGARD 22,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.
Triptorelin L01AA06 Pamorelin®	Pamorelin LA 3,75 mg 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.

Zytostatika

Estramustin	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms
-------------	---

¹ Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01XX11 Estramustin- Uropharm®	
--------------------------------------	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:	6
Indikation:	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews	11
Systematische Reviews	11
Leitlinien	12
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	38
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	39
Literatur:	41

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation kastrationsresistentes Prostatakarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, 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 670 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 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit hohem Risiko

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCRPC	Metastasiertes Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [6].</p> <p>Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. Beschlussdatum: 19.06.2008 Inkrafttreten: 01.01.2009</p>	<p>Fazit:</p> <p>Unter Berücksichtigung einer Risikostratifizierung nach klinischem Stadium, PSA Spiegel und Gleason-Score lassen die Daten zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom sowohl für Patienten mit hohem als auch niedrigem Risiko die Aussage zu, dass die Protonentherapie ebenso wie die konformale Photonentherapie ohne schwere Nebenwirkungen wirksam ist. Berücksichtigt man die erheblich längeren Beobachtungszeiten aus den Protonentherapiestudien, die allerdings aus nur zwei Behandlungszentren stammen, so ist in Bezug auf die langfristigen Nebenwirkungsraten eine höhere Ergebnissicherheit im Vergleich zu den modernen Photonentherapieverfahren gegeben, wenngleich derzeit keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen sind. Der Stellenwert der Protonentherapie im direkten Vergleich zur konformalen Photonentherapie kann anhand der vorliegenden Studien jedoch derzeit noch nicht abschließend bestimmt werden. Aus der im Mai 2008 durchgeführten dritten Update-Recherche ergibt sich keine Änderung dieser Bewertung. Angesichts der dargestellten Datenlage und des komplexen Abwägungsprozesses kann zum aktuellen Zeitpunkt keine generelle Präferenz für eine Therapieoption ausgesprochen werden. Für lokal fortgeschrittene (T3 N0 M0) und lokal begrenzte Prostatakarzinome (< T3) mit intermediate oder high risk (T2c und/oder PSA >10 und /oder Gleason Score >6) werden in Kürze 3-armige Studien in Deutschland aufgelegt, so dass hier mittelfristig aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten sind. Somit erscheint es gerechtfertigt, das Bewertungsverfahren zunächst auszusetzen.</p>
<p>G-BA, 2010 [5].</p> <p>Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2010 [8]</p> <p>Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update. Auftrag N10-01 Version 1.0</p>	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III: Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom Vom 17. Dezember 2009</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17.12.2009 beschlossen, die Anlage III der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 29. August 2009 (BAnz. S. 3005) wie folgt zu ändern:</p> <p>I. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist“ wird nach Nummer 2 folgende Nummer 3 neu eingefügt:</p> <p>„Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>§ 1 Gegenstand und Zweck des Beschlusses</p> <p>(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die</p>

<p>Und:</p> <p>IQWiG, 2011 [7].</p> <p>Erratum zum Rapid Report Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update, Auftrag</p>	<p>Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung aus.</p> <p>(2) Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist beschafft werden.</p> <p>(3) Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ein Jahr nach Inkrafttreten, welche Schritte zur Erfüllung der Maßgabe unternommen wurden. Danach informiert der GKVSpitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss in regelmäßigen Abständen darüber, wie sich die Gewinnung wissenschaftlicher Daten entwickelt.</p> <p>§ 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses</p> <p>Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ziel ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte angestrebt werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. 2. Die wissenschaftliche Begleitung und die ICH-GCP-konforme (International Conference of Harmonisation - Good Clinical Practice) Durchführung sind durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen. 3. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind konkret und überprüfbar a priori festzulegen. 4. In der Studie ist ein mehrarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die Brachytherapie mit der Prostatektomie, mit der perkutanen Strahlentherapie und möglichst mit der Active Surveillance verglichen wird. Patientenpräferenzen sind dabei soweit wie möglich zu berücksichtigen. Für den Fall einer Nicht-Überlegenheitsstudie für den primären Endpunkt muss gleichzeitig die Überlegenheit für einen anderen Endpunkt (z. B. behandlungsbedingte Komplikationen) gezeigt werden. 5. Im Rahmen der Studie ist sowohl eine standardisierte Patienteninformation als auch eine individualisierte Patientenaufklärung vorzusehen. 6. Es ist ein unabhängiges Bewertungsgremium vorzusehen, das das Erreichen des primären Endpunktes prospektiv anhand der Patientenbefunde bewertet und eine Behandlungsempfehlung abgibt. 7. Die Studie ist so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, die den G-BA zu einer Entscheidung befähigen. 8. Im Rahmen der Studie sind einheitliche Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.
--	--

	<p>9. Die Dokumentation des finanziellen und personellen Aufwands der untersuchten Therapieverfahren und eine gesundheitsökonomische Auswertung sind durchzuführen.</p> <p>10. Im Rahmen der Studie, insbesondere bei der Entwicklung der standardisierten Patienteninformation, sind Patientenvertreter zu beteiligen.“</p> <p>II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.</p>
--	--

Cochrane Reviews

Relevante Cochrane Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Systematische Reviews

Relevante systematische Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2016 [9].</p> <p>Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 4.0</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), AWMF-Register-Nummer 043/022OL</p>							
	<p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modulare Aktualisierung der LL; 3. Update <p><i>Evidenzbasierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Syst. Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in 2006, 2009 für die erste LL-Version; keine weitere LL-Recherche für im Aktualisierungsprozess (aber Berücksichtigung von LL-Updates) - Syst. Recherche nach RCTs (für vereinzelte Fragestellungen auch inkl. Fallserien) oder Quellen aggregierter Evidenz (HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen) in Medline und den Datenbanken der Cochrane Library zu ausgewählten Fragestellungen - Für 3. Update wurden 4 Themen priorisiert, die systematisch in Medline und Datenbanken der Cochrane Library recherchiert wurden, u. a zum Thema Therapie des metastasierten PCa mittels früher kombinierter Hormon-Chemotherapie (Recherchedatum: 04/2016) <p><i>Konsensbasierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe - CoI dargelegt und Umgang beschrieben - Strukturierte Konsensfindung <ul style="list-style-type: none"> - Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind weitere modulare Aktualisierungen in einem etwa 2-3 jährlichen Abstand <p><u>LoE nach SIGN</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1 ++</td> <td>Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 +</td> <td>Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 -</td> <td>Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> </tbody> </table>		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 -
	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

(Evidenztabelle verfügbar)

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).	

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

6.24	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.25	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

6.26	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen beachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast. 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.24, 6.25 und 6.26

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären.

6.27	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.28	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Patienten mit erhöhtem ECOG-Performance-Status (ECOG \geq 2) oder erniedrigtem Karnofsky-Index (< 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.29	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.30	Konsensbasierte Empfehlung	2011
EK	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	

6.4.1. Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

6.31	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [760-764].	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.31

Die Behandlung von Patienten mit ansteigendem PSA-Wert ohne bildgebenden Metastasennachweis war bis zur Aktualisierung 2013 nicht Bestandteil der Leitlinie. In den Studien zur Erstlinientherapie

mit Docetaxel [761; 762], Abirateron [763] und Sipuleucel-T [764] bei Patienten mit asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung wurden nur Patienten mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen. Da es keine Evidenz zur Therapie eines reinen PSA-Rezidivs mit Abirateron, Docetaxel oder Sipuleucel-T gibt, wird ein abwartendes Vorgehen empfohlen.

Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation bei Diagnose eines Rezidivs fortgeführt oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich (nicht in Evidenztabelle aufgeführt). Bei den publizierten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen von kleinen Fallserien mit großem Risiko verzerrter Ergebnisse (Bias) [765-767] und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden [768]. Diese Studien wurden in unterschiedlichen Patientenpopulationen mit PSA-Rezidiv durchgeführt. Während laut Taylor [765] die Unterbrechung der Androgendeprivation prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain diesen Zusammenhang nicht herstellen [767]. Bei Fowler [766] und Manni [768] wurden Patienten mit progredienter Erkrankung Androgene verabreicht und ein rascher Progress beobachtet. Die Ergebnisse lassen eine sichere Antwort auf die Frage der Auswirkungen des Absetzens einer bestehenden Androgendeprivation nicht zu. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie von 2007 [158] wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende Androgendeprivation auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie [389] das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie [104] äußert sich zum Thema nicht in einer Empfehlung. Zahlreiche Substanzen sind zur sekundären Hormondeprivation des unter primärer Androgendeprivation progredienten Prostatakarzinoms getestet worden (z. B. Kortikosteroide, Ketoconazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Nicht alle genannten Substanzen sind für diese Indikation zugelassen. Ketoconazol war in der EU für die Behandlung von Pilzinfektionen zugelassen. Aufgrund der Lebertoxizität wurde die Zulassung 2013 widerrufen. Von den genannten Substanzen zeigte sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte [769; 770]. Dies bestätigte sich in der Update-Recherche 2011. Die einzige identifizierte randomisierte kontrollierte Studie zur Gabe von Kortikosteroiden im Vergleich zu einer zusätzlichen Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators (SERM) Diethylstilbestrol ergab keinen statistisch signifikanten Benefit für die zusätzliche Gabe des SERM [771]. Verschiedene weitere Studien zu anderen Wirkstoffen mit

überwiegend kleinen Patientenzahlen sind auf den PSA-Verlauf als Hauptendpunkt beschränkt. Der Einsatz von Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit anderen Substanzen kann sowohl Symptome lindern als auch die Lebensqualität vorübergehend bessern [772].

Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen Androgendeprivation [773-777]. Die Experten schätzen diese Evidenz als so schwach ein, dass die Beendigung der Androgendeprivation nicht als gleichwertige Therapieoption zu Beibehaltung bzw. Modifikation der Androgendeprivation angesehen wird. Das Risiko einer Progredienz unter Absetzen der Androgendeprivation wird als so hoch eingeschätzt, dass diese Option nicht empfohlen wird.

104. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27]. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58>

158. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007.

389. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.

761. Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213>.

762. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(2):242-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665>.

763. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de SP, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van PH, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013;368(2):138-48 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172>, DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.

764. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2010;363(5):411-22 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862>, DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.

765. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-72 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130>.

766. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *Journal of Urology* 1981;126(3):372-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7277602>.

767. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1994;12(9):1868-75 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710>.

768. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, . Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-66 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336>.

769. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrin AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Journal of Urology* 2006;175(1):27-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406864>.

770. Smith DC. Secondary hormonal therapy. *Semin Urol Oncol* 1997;15(1):3-12

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050134>.

771. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, Beard R, Wilson P, Tranter N, O'Brien N, McFaul S, Oliver T. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. Br J Cancer 2011;104(4):620-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990>, DOI: 10.1038/sj.bjc.6606102.

772. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de PL, Collette L. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2001;19(1):62-71
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134196>.

773. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. Journal of Urology 1993;149(3):607-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759>.

774. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11(8):1566-72
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666>.

775. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. Journal of Urology 1995;153(6):1946-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601>.

776. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. J Clin Oncol 1997;15(1):382-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165>.

777. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. Urology 1994;43(3):408-10
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915>.

6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

6.41	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
6.42	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad O	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden:	
	<ul style="list-style-type: none"> • Abirateron • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.-4., siehe auch Empfehlung 6.53 	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [761-763; 786]	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 6.41 und 6.42

	<p>Wie in Statement 6.28 beschrieben, weisen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatriischen Assessment eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG \geq 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Radium-223 (ECOG: 0-2) und Docetaxel (Karnofsky-Index \geq 60 %) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können als Erstlinientherapie zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 6.37-6.40 diskutiert.</p> <p>Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel, Mitoxantron oder Estramustin angeboten werden.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 [12].</p> <p>Prostate Cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des PCA</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen -</p> <p>Update der LL von 2016.</p> <p>Suchzeitraum: in PubMed zwischen 09/2015 und 09/2016</p> <p>The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies.</p> <p>The PubMed search resulted in 301 citations and their potential relevance was examined. The data from key PubMed articles and articles from additional sources deemed relevant to these guidelines and discussed by the panel have been included in this updated Discussion section. Recommendations for which high-level evidence was lacking were based on panel review of lower-level evidence and expert opinion.</p> <p>GoR, LoE:</p>

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

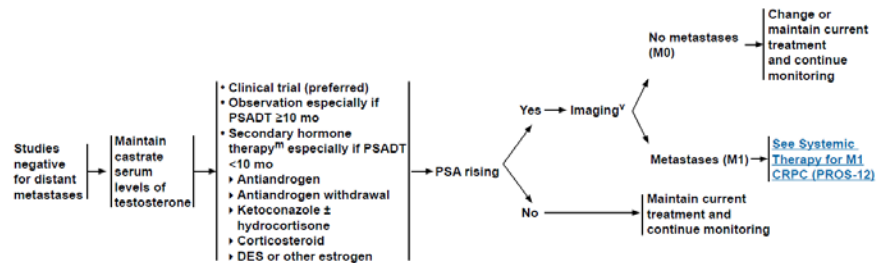
All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Methodische Hinweise

- Repräsentativität der Gremien unklar
- ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar
- industriefinanziert
- Bewertung der Studien unklar

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER



[†]See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F).

[‡]Imaging should include chest x-ray, bone scan, and abdominal/pelvic CT or MRI with and without contrast. Consider C-11 choline PET/CT. See Principles of Imaging (PROS-B).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Clinically Localized Disease (PROS-2 through PROS-8), Biochemical Failure Without Metastases OR for Metastatic Castration-Naïve Disease (PROS-9 through PROS-10):

- LHRH agonist alone
 - Goserelin
 - Histrelin
 - Leuprolide
 - Triptorelin
- LHRH agonist (as above) plus first-generation antiandrogen
 - LHRH agonist plus nilutamide
 - LHRH agonist plus flutamide
 - LHRH agonist plus bicalutamide
- LHRH agonist (as above) plus second-generation antiandrogen
 - LHRH agonist plus enzalutamide
- LHRH antagonist
 - Degarelix

Secondary Hormone Therapy for M0 or M1 Castration-Recurrent Disease (PROS-11 through PROS-14):

- First-generation antiandrogen
 - Nilutamide
 - Flutamide
 - Bicalutamide
- Second-generation antiandrogen
 - Enzalutamide
- Ketoconazole
- Ketoconazole plus hydrocortisone
- Corticosteroids (hydrocortisone, prednisone, dexamethasone)
- DES or other estrogen

Systemic Therapy For M1 Castration-Recurrent Disease

(PROS-12 through PROS-14):

- Second generation antiandrogen
 - Enzalutamide (category 1; category 2A if prior therapy with abiraterone)
- Androgen biosynthesis inhibitor
 - Abiraterone + prednisone (category 1; category 2A for initial treatment of disease with visceral metastases or if prior therapy with enzalutamide)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PROS-F
1 OF 4

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

ADT for Biochemical Failure Without Metastases

- The timing of ADT for patients whose only evidence of cancer is a rising PSA is influenced by PSA velocity, patient anxiety, the short- and long-term side effects of ADT, and the underlying comorbidities of the patient.
- Most patients will have a good 15-year prognosis, but their prognosis is best approximated by the absolute level of PSA, the rate of change in the PSA level (PSADT), and the initial stage, grade, and PSA level at the time of definitive therapy.
- Earlier ADT may be better than delayed ADT, although the definitions of early and late (what level of PSA) are controversial. Since the benefit of early ADT is not clear, treatment should be individualized until definitive studies are done. Patients with a shorter PSADT (or a rapid PSA velocity) and an otherwise long life expectancy should be encouraged to consider ADT earlier.
- Some patients are candidates for salvage after biochemical failure, which may include radiation after failed operation or RP or cryosurgery after failed radiation.
- Men with prolonged PSADTs (>12 mo) and who are older are candidates for observation.
- Men who choose ADT should consider intermittent ADT. A phase 3 trial that compared intermittent to continuous ADT showed that intermittent ADT was not inferior to continuous ADT with respect to survival, and quality of life was better for the intermittent ADT arm. The 7% increase in prostate cancer deaths in the intermittent ADT arm was balanced by more non-prostate cancer deaths in the continuous ADT arm. An unplanned subset analysis showed that men with Gleason sum 9–10 prostate cancer in the continuous arm had a median overall survival that was 14 mo longer (8 y) than those in the intermittent arm (6.8 y).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PROS-F
2 OF 4

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Secondary Hormone Therapy

- Androgen receptor activation and autocrine/paracrine androgen synthesis are potential mechanisms of recurrence of prostate cancer during ADT (CRPC). Thus, castrate levels of testosterone should be maintained while additional therapies are applied.
- Once the tumor becomes resistant to initial ADT, there are a variety of options that may afford clinical benefit. The available options are based on whether the patient has evidence of metastases by imaging, M0 CRPC (non-metastatic) vs. M1 CRPC (metastatic), and whether or not the patient is symptomatic.
- In the setting in which patients have no or minimal symptoms, administration of secondary hormonal therapy including addition of, or switching to, a different anti-androgen (flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide), addition of adrenal/paracrine androgen synthesis inhibitors (ketoconazole with or without hydrocortisone or abiraterone with prednisone), or use of an estrogen, such as DES, can be considered. Ketoconazole ± hydrocortisone should not be used if the disease progressed on abiraterone.
- DES has cardiovascular and thromboembolic side effects at any dose but frequency is dose and agent dependent. DES should be initiated at 1 mg/d and increased, if necessary, to achieve castrate levels of serum testosterone (<50 ng/dL). Other estrogens delivered topically or parenterally may have less frequent side effects but data are limited.
- In a randomized controlled trial in the setting of M1 CRPC prior to docetaxel chemotherapy, abiraterone (1000 mg daily on an empty stomach) and low-dose prednisone (5 mg BID) compared to prednisone alone improved radiographic progression-free survival (rPFS), time to initiation of chemotherapy, time to onset or worsening of pain, and time to deterioration of performance status. An improvement in overall survival was demonstrated. Use of abiraterone and prednisone in this setting is a category 1 recommendation. The side effects of abiraterone that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, atrial fibrillation, congestive heart failure, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PROS-F
3 OF 4

ADT for Metastatic Disease

- ADT is the gold standard for men with metastatic prostate cancer.
 - A phase 3 trial compared continuous ADT to intermittent ADT, but the study could not demonstrate non-inferiority for survival. However, quality-of-life measures for erectile function and mental health were better in the intermittent ADT arm after 3 months of ADT compared to the continuous ADT arm.
 - In addition, three meta-analyses of randomized controlled trials failed to show a difference in survival between intermittent and continuous ADT.
 - Close monitoring of PSA and testosterone levels and possibly imaging is required when using intermittent ADT, especially during off-treatment periods, and patients may need to switch to continuous ADT upon signs of disease progression.
- Optimal ADT
- LHRH agonist or antagonist (medical castration) and bilateral orchiectomy (surgical castration) are equally effective.
 - Combined androgen blockade (medical or surgical castration combined with an antiandrogen) provides modest to no benefit over castration alone in patients with metastatic disease.
 - Antiandrogen therapy should precede or be co-administered with LHRH agonist and be continued in combination for at least 7 days for patients with overt metastases who are at risk of developing symptoms associated with the flare in testosterone with initial LHRH agonist alone.
 - Antiandrogen monotherapy appears to be less effective than medical or surgical castration and is not recommended.
 - No clinical data support the use of finasteride or dutasteride with combined androgen blockade.
 - Patients who do not achieve adequate suppression of serum testosterone (less than 50 ng/dL) with medical or surgical castration can be considered for additional hormonal manipulations (with estrogen, antiandrogens, LHRH antagonists, or steroids), although the clinical benefit remains uncertain. The optimal level of serum testosterone to effect "castration" has yet to be determined.

- A phase 3 study of docetaxel-naïve men showed that enzalutamide (160 mg daily) resulted in significant improvement in rPFS and overall survival. The use of enzalutamide in this setting is category 1. The side effects of enzalutamide that require long-term monitoring include fatigue, diarrhea, hot flashes, headache, and seizures (reported in 0.9% of men on enzalutamide).
- Both randomized trials of abiraterone and enzalutamide in the pre-docetaxel setting were conducted in men who had no or minimal symptoms due to M1 CRPC. How these agents compare to docetaxel for pain palliation in this population of patients is not clear. Both drugs have palliative effects in the post-docetaxel setting. Both abiraterone and enzalutamide are approved in this setting and have category 1 recommendations. Both drugs are suitable options for men who are not good candidates to receive docetaxel.
- In the post-docetaxel CRPC population, enzalutamide and abiraterone plus prednisone have been shown to extend survival in randomized controlled trials. Therefore, each agent has a category 1 recommendation.
- Two randomized clinical trials (STRIVE and TERRAIN) showed that 160 mg/d enzalutamide improved progression-free survival compared with 50 mg/d bicalutamide in men with treatment-naïve CRPC and, therefore, enzalutamide may be the preferred option in this setting. However, bicalutamide can still be considered in some patients, given the different side-effect profiles of the agents and the increased cost of enzalutamide.
- Evidence-based guidance on the sequencing of these agents in either pre- or post-docetaxel remains unavailable.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Monitor/Surveillance

• ADT has a variety of adverse effects including hot flashes, loss of libido and erectile dysfunction, shrinkage of penis and testicles, loss of muscle mass and strength, fatigue, depression, hair loss, osteoporosis, greater incidence of clinical fractures, obesity, insulin resistance, alterations in lipids, and greater risk for diabetes and cardiovascular disease. Patients and their medical providers should be advised about these risks prior to treatment.

- Screening and treatment for osteoporosis are advised according to guidelines for the general population from the National Osteoporosis Foundation (www.nof.org). The National Osteoporosis Foundation guidelines include recommendations for: 1) supplemental calcium (1200 mg daily) and vitamin D3 (800–1000 IU daily) for all men >50 y of age; and 2) additional treatment for men when the 10-y probability of hip fracture is $\geq 3\%$ or the 10-y probability of a major osteoporosis-related fracture is $\geq 20\%$. Fracture risk can be assessed using FRAX[®], the algorithm recently released by WHO. ADT should be considered “secondary osteoporosis” when using the FRAX[®] algorithm. Treatment options to increase bone density, a surrogate for fracture risk in men without metastases, include denosumab (60 mg SQ every 6 mo), zoledronic acid (5 mg IV annually), and alendronate (70 mg PO weekly).
- A baseline DEXA scan should be obtained before starting therapy in men at increased risk for fracture based on FRAX[®] screening.

A follow-up DEXA scan after 1 year of therapy is recommended by the International Society for Clinical Densitometry, although there is no consensus on the optimal approach to monitoring the effectiveness of drug therapy. Use of biochemical markers of bone turnover to monitor response to therapy is not recommended. The serum level of 25-hydroxy vitamin D and average daily dietary intake of vitamin D will assist the nutritionist in making a patient-specific recommendation for vitamin D supplementation. There are currently no guidelines on how often to monitor vitamin D levels. However, for those who require monitoring with DEXA scans, it makes sense to check the serum vitamin D level at the same time.

- Denosumab (60 mg SQ every 6 mo), zoledronic acid (5 mg IV annually), and alendronate (70 mg PO weekly) increase bone mineral density, a surrogate for fracture risk, during ADT for prostate cancer. Treatment with either denosumab, zoledronic acid, or alendronate sodium is recommended when the absolute fracture risk warrants drug therapy.
- Screening for and intervention to prevent/treat diabetes and cardiovascular disease are recommended in men receiving ADT. These medical conditions are common in older men and it remains uncertain whether strategies for screening, prevention, and treatment of diabetes and cardiovascular disease in men receiving ADT should differ from the general population.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PROS-F
4 OF 4

CRPC without Signs of Metastasis

Clinical trial is the preferred choice for patients with CRPC and no signs of distant metastasis (M0). Observation is another option especially if PSA doubling time is ≥ 10 months since these patients will have a relatively indolent disease history.⁴⁷¹ Secondary hormone therapy is an option mainly for patients with shorter PSA doubling time (<10 months), because the androgen receptor may remain active. Patients whose disease progresses on combined androgen blockade should have the anti-androgen discontinued to exclude an “anti-androgen withdrawal response.”^{472,473} Secondary hormone therapy can be an anti-androgen for patients who initially received medical or surgical castration, anti-androgen withdrawal, ketoconazole (adrenal enzyme inhibitor) with or without hydrocortisone, corticosteroid, diethylstilbestrol (DES), or other estrogen.^{474,475} However, none of these strategies has yet been shown to prolong survival in randomized clinical trials in men who have not yet received docetaxel-based chemotherapy.

471. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-2925. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850>.

472. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150:908-913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437>.

473. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112:2393-2400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517>.

474. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*

	<p>2004;22:1025-1033. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604.</p> <p>475. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPE5, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22:3705-3712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492.</p>														
<p>Mottet N et al., 2016 [10].</p> <p>EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals assess the evidence-based management of prostate cancer (PCa).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Prostate Cancer Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of urologists, radiation oncologists, medical oncologists, a radiologist, a pathologist and a patient representative. • New and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature and incorporated in all chapters of the 2016 EAU PCa Guidelines. • Specific sections of the text have been updated based on a systematic review questions prioritised by the Guidelines Panel. These reviews were performed using standard Cochrane systematic review methodology • Update <i>von 2014</i> • Suchzeitraum: bis April 24th 2015 <p>LoE und GoR</p> <p>A classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence</p> <p>Table 1: Level of evidence*</p> <table border="1" data-bbox="536 1570 1385 1895"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Type of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Evidence obtained from at least one randomised trial</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*Modified from Sackett, et al. (1).</i></p>	Level	Type of evidence	1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials	1b	Evidence obtained from at least one randomised trial	2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation	2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study	3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports	4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities
Level	Type of evidence														
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials														
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial														
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation														
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study														
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports														
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities														

Table 2: Grade of recommendation*

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

*Modified from Sackett, et al. (1).

Sonstige methodische Hinweise

Studiencharakteristika sowie Qualitätsbeurteilung nicht gelistet.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

6.11 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

6.11.2 Definition of progressing PCa after castration

Frequent post-treatment PSA surveillance has resulted in earlier detection of progression. Although approximately one-third of men with a rising PSA will develop bone metastases within 2 years [825], there are no available studies suggesting a benefit for immediate treatment.

In men with CRPC and no detectable clinical metastases, baseline PSA level, PSA velocity and PSA doubling time have been associated with time to first bone metastasis, bone metastasis-free and OS [825, 826]. These factors may be used when deciding which patients should be evaluated for metastatic disease. A consensus statement by the PCa Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) group [827] suggested a bone scan when the PSA reached 2 ng/mL and if this was negative it should be repeated when the PSA reached 5 ng/mL and again after every doubling of the PSA based on PSA-testing every 3 months for asymptomatic men. Symptomatic patients should undergo relevant investigation regardless of PSA level.

The rest of this Section focuses on management of men with proven metastatic CRPC (mCRPC).

6.11.10 Summary of evidence and guidelines for life-prolonging treatments of castrate-resistant PCa

Summary of evidence	LE
No definitive strategy regarding treatment choice (which drug/drug family first) can be devised	4
No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary treatment (i.e. hormone therapy or chemotherapy) as no clear predictive factors exist.	3

Recommendation	LE	GR
Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/mL, before diagnosing CRPC.	4	A
Do not treat patients for <u>non-metastatic</u> CRPC outside of a clinical trial.	3	A

	<table border="1" data-bbox="523 192 1398 293"> <tr> <td>In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i></td> <td>2a</td> <td>A</td> </tr> </table> <p>6.11.11 Guidelines for cytotoxic treatment in castrate-resistant PCa</p> <table border="1" data-bbox="523 421 1398 479"> <thead> <tr> <th>Recommendation</th> <th>LE</th> <th>GR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.</td> <td>3</td> <td>B</td> </tr> </tbody> </table> <p>825. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850</p> <p>826. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719</p> <p>827. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411213</p>	In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A	Recommendation	LE	GR	In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.	3	B
In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A								
Recommendation	LE	GR								
In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.	3	B								
<p>Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2015 [1].</p> <p>Prostate cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The purpose of this guideline is to describe the appropriate management and follow up strategies for prostate cancer.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in Evidenztabelle von „Knowledge Management Specialists“, informale Konsensusprozesse, kein Graduierungssystem</p> <p>Update: originally developed in January, 2005; revised in January 2009, January 2011, September 2013, and October 2014 and March 2015</p> <p>Suchzeitraum: for the 2015 update, no formal literature review conducted; for the 2014 update, the Pubmed searched from 2010 to 2014; only phase III trials evaluated for inclusion</p> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p>Stage M+ Castrate Resistant Disease</p> <p>...</p> <p>With regards to systemic therapy, it is important to note that chemotherapy is not indicated in patients without evidence of metastatic disease on imaging whose only have manifestation of hormone insensitive disease is a rising PSA.</p> <p>...</p>									
<p>Cookson MS et al., 2013 [3].</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The goal of this Guideline is to provide evidence based recommendations for the treatment of CRPC. Given that this is a</p>									

<p>American Urological Association</p> <p>Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline</p> <p>Sowie:</p> <p>Cookson MS et al., 2015 [2].</p>	<p>rapidly evolving field, this guideline should be used in conjunction with recent systematic literature reviews and an understanding of the individual patient's treatment goals. In all cases, the patient's preferences and personal goals should be considered when choosing therapy. Although we are discussing castration-resistant disease, we support the standard of care to maintain castrate testosterone levels even in the face of castration-resistant disease.</p> <p>Index patient 1: Asymptomatic non-metastatic CRPC</p>
<p>American Urological Association</p> <p>Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Leitlinienpanel aus Mitgliedern der American Urological Association Education and Research, Inc. (AUA); systematische Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung, Konsensusverfahren nicht näher beschrieben, Peer-Review-Verfahren, Interessenkonflikte offengelegt</p> <p>Suchzeitraum: The search strategy was developed and executed by reference librarians and methodologists and spanned across multiple databases including Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials and Scopus. The evidence report was limited to English-language, peer-reviewed literature published between January 1996 and February 2013. Comprehensive searches of several databases from February 2013 to February 2014 (2014 amendment) and February 2014 to February 2015 (2015 amendment).</p> <p>LoE / GoR:</p> <p>AUA Nomenclature: Linking Statement Type to Evidence Strength.</p> <p>The AUA nomenclature system explicitly links statement type to body of evidence strength and the Panel's judgment regarding the balance between benefits and risks/burdens (see Table 1).The framework of rating the quality of evidence is an adaptation and modification of the GRADE framework (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). In this adaptation, the AUA rates the quality of evidence as high, moderate or low (A, B or C).</p>

**Table 1: AUA Nomenclature
Linking Statement Type to Evidence
Strength**

Standard: Directive statement that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be taken based on Grade A or B evidence

Recommendation: Directive statement that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be taken based on Grade C evidence

Option: Non-directive statement that leaves the decision regarding an action up to the individual clinician and patient because the balance between benefits and risks/burdens appears equal or appears uncertain based on Grade A, B, or C evidence

Clinical Principle: a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature

Expert Opinion: a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there is no evidence

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Index Patient 1: Asymptomatic non-metastatic CRPC

Guideline Statement 1.

Clinicians should recommend observation with continued androgen deprivation to patients with non-metastatic CRPC.
(Recommendation; Evidence Level Grade C)

Discussion:

In men with non-metastatic CRPC, no treatment has been shown to prolong OS. Since all agents have potential side effects and no treatment has been shown to extend survival, we must first do no harm. As such, it is the panel judgment that no treatment (i.e. observation) other than continued androgen deprivation therapy (ADT) be the recommended treatment based upon the lack of any data to refute this recommendation. Given the lack of data showing that any treatment in this disease setting meaningfully impacts clinical outcome, there is a strong panel judgment that patients should be encouraged to enter clinical trials, when available.

Guideline Statement 2.

Clinicians may offer treatment with first- generation anti-androgens (flutamide, bicalutamide and nilutamide) or first generation androgen synthesis inhibitors (ketoconazole+steroid) to select patients with non-metastatic CRPC who are unwilling to accept observation. (Option; Evidence Level Grade C)

Discussion:

While it is the panel's judgment that observation is the most appropriate treatment for this patient population, some patients in this setting may be uncomfortable with treatment with systematic ADT alone and may wish to initiate additional treatment despite the lack of good evidence with regards to their benefits and harms in this setting.

Anti-androgens: Though anti-androgens (flutamide, bicalutamide and nilutamide) are commonly used, these agents can be associated with side effects including gastrointestinal upset and liver toxicity. Though some small single-arm non-randomized studies suggest a PSA benefit,¹⁷⁻²² the actual PSA benefit appears modest with PSA declines >50% occurring typically in 20-40% of men with a median duration measured in several months. In addition, anti-androgen withdrawal has been used as an option in this setting. There are no randomized studies of either anti-androgens or anti-androgen withdrawal compared to observation, and as such there is a lack of data suggesting any meaningful clinical benefit, such as delayed disease progression, improved QOL or OS compared to the recommended treatment of observation. As such, the data associated with this statement rated a C-level. There are no published reports of the newest generation of oral anti-androgens in this patient population. Though the mechanism of action appears similar to previously-studied anti-androgens, given the lack of data, the efficacy and side effect profile of this newer generation of anti-androgens in this population is unknown.

Androgen synthesis inhibitors (ketoconazole): The oral androgen synthesis inhibitor ketoconazole is often used for men with non-metastatic CRPC. Ketoconazole is a weak inhibitor of CYP11A and CYP17A and suppresses the synthesis of adrenal and tumor tissue androgens. Ketoconazole can be associated with nausea and hepatotoxicity and must be given with replacement steroids. There are numerous single-arm studies²³⁻²⁹ that show PSA response rates (>50% decline in PSA) of 30-60% with typical responses around 50%. Only one published report³⁰ of abiraterone + prednisone included men with non- metastatic CRPC. Since only four men with non-metastatic CRPC were included in this study, it prevents any meaningful conclusions for the use of such a treatment in this

patient population. Additional androgen synthesis inhibitors are available or in development, but there is currently no data to support their use in this patient population.

17. Fujii Y, Kawakami S, Masuda H et al: Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. *BJU Int* 2006; 97: 1184.

18. Fujikawa K, Matsui Y, Fukuzawa S et al: Prostate-specific antigen levels and clinical response to flutamide as the second hormone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 37: 218.

19. Kojima S, Suzuki H, Akakura K et al: Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* 171: 679.

20. Miyake H, Hara I and Eto H: Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 791.

21. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D et al: Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer (AIPC). *J Clin Oncol* 2005; 23: 4683.

22. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S et al: Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2007; 14: 264.

23. Harris KA, Weinberg V, Bok RA et al: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 542.

24. Nakabayashi M, Xie W, Regan MM et al: Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 975.

25. Ngo LS, Yeo A, Wong AS et al: Efficacy of low-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer patients at the National Cancer Centre and The Cancer Institute, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 811.

26. Scholtz M, Jennrich R, Strum S et al: Long-term outcome in men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. *J Urol* 2005; 173: 1947.

27. Small EJ, Baron A and Bok R: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1755.

28. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ et al: Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7099.

29. Wilkinson S and Chodak G: An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 581.

30. Attard G, Reid AHM, A'Hern R et al: Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742.

Guideline Statement 3.

Clinicians should not offer systemic chemotherapy or immunotherapy to patients with non-metastatic CRPC outside the context of a clinical trial. (Recommendation; Evidence Level Grade C)

Discussion:

The past few years have seen a plethora of new treatments for men with mCRPC. Indeed, multiple agents have been shown to prolong survival for men with mCRPC. However, there is no data to support their use in this non-metastatic CRPC patient population. Thus, the panel strongly recommends against this practice due to a lack of outcome data in the non-metastatic disease setting.

Of the classes of agents recommended against, only denosumab

	<p>has been systematically studied in this non-metastatic state. Denosumab 120 mg subcutaneously monthly, which in a placebo-controlled randomized trial,¹¹ was shown to modestly delay the development of radiographically detected bone metastases, but it did not impact QOL or OS. This agent showed only a modest delay in bone metastases of three months and was specifically denied approval by the FDA for this indication. It was associated with significant side-effects, including osteonecrosis of the jaw. Thus, monthly denosumab is not indicated for non-metastatic CRPC.</p> <p>Thus, the primary reason the panel recommends against the routine use of these agents in this patient population is concerns about toxicity. All of the agents not recommended have the potential for significant toxicity. While this toxicity may be greater for some classes (i.e. chemotherapy) than others, all of these agents have the potential to harm patients. Thus, the combination of no known benefit with known and potentially serious harms results in a recommendation not to use these agents.</p> <p>11. Smith MR, Saad F, Coleman R et al: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 379: 39.</p>
<p>Department of Health (Ireland), 2015 [4].</p> <p>National Cancer Control Programme (NCCP)</p> <p>Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer.</p> <p>National Clinical Guideline No. 8.</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>Clinical question 2.7.3 Should androgen deprivation therapy be continued in patients who develop castration resistant prostate cancer?</p> <p>Clinical question 2.7.4 Is secondary hormone therapy beneficial in patients with castration resistant prostate cancer?</p> <p>Clinical question 2.7.5 Which treatment options are beneficial for patients with castration resistant prostate cancer?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Step 1: Develop clinical questions, Step 2: Search for the evidence, Step 3: Appraise the literature for validity & applicability, Step 4: Formulation and grading of recommendations, National Stakeholder Review, International Expert Review, Col-Erklärungen der Mitglieder standardisiert erfasst und diskutiert,</p> <p>Suchzeitraum: September 2014</p> <p>(5. LoE:</p>

Table 3 Levels of evidence for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies (e.g. case reports, case series).
4	Expert opinion.

(6.

(7. GoR:

Table 4 Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Note: the grade of recommendation does not necessarily reflect the clinical importance of the recommendation.

(8.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Clinical question 2.7.3

Should androgen deprivation therapy be continued in patients who develop castration resistant prostate cancer?

Recommendation 2.7.3.1	Grade
Androgen deprivation therapy should be continued indefinitely in these patients.	D

Good practice point

When men with prostate cancer develop biochemical evidence of castration resistant prostate cancer, their treatment options should be discussed by the urological cancer multidisciplinary team with a view to seeking an oncologist and/or specialist palliative care opinion, as appropriate.

Evidence statement

The current EAU guideline (Mottet et al., 2014) addressed this question.

Eventually men with prostate cancer show evidence of disease progression despite castration. In this situation continued testicular androgen suppression in castration resistant prostate cancer (CRPC) is debatable, as suggested by Manni et al., (1988). (Mottet et al., 2014)

These data have been challenged by two trials that showed only a

marginal survival benefit for patients remaining on luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues during second-and third-line therapies (Taylor et al., 1993, Hussain et al., 1994). However, in the absence of prospective data, the modest potential benefits of a continuing castration outweigh the minimal risk of treatment. In addition nearly all subsequent treatments have been studied in men with ongoing androgen suppression and therefore it should be continued indefinitely in these patients. (Mottet et al., 2014)

HUSSAIN, M., WOLF, M., MARSHALL, E., CRAWFORD, E. D. & EISENBERGER, M. 1994. Effects of continued androgendeprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol, 12, 1868-75.

MANNI, A., BARTHOLOMEW, M., CAPLAN, R., BOUCHER, A., SANTEN, R., LIPTON, A., HARVEY, H., SIMMONDS, M., WHITEHERSHEY, D. & GORDON, R. 1988. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol, 6, 1456-66.

MOTTET, N., BASTIAN, P.J., BELLMUNT, J., VAN DEN BERGH, R.C.N, BOLLA, M., VAN CASTEREN, N.J., CORNFORD, P., JONIAU, S., MASON, M.D., MATVEEV, V., VAN DER KWAST, T.H., VAN DER POEL, H., ROUVIÈRE, O., WIEGEL, T., MEMBERS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU) GUIDELINES OFFICE. 2014. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.

TAYLOR, C. D., ELSON, P. & TRUMP, D. L. 1993. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 11, 2167-72.

Clinical question 2.7.4

Is secondary hormone therapy beneficial in patients with castration resistant prostate cancer?

Recommendation 2.7.4.1	Grade	Resource Implications
For men with castration resistant prostate cancer, second line hormone therapy should be considered.	A	-
Recommendation 2.7.4.2	Grade	Resource Implications
For men with castration resistant prostate cancer in whom chemotherapy is not yet clinically indicated, there is strong clinical data supporting the efficacy of abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide.	A	Enzalutamide is licensed for this indication in the ROI and is currently being reviewed by the HSE under the pricing and reimbursement framework agreed by the DOH with the pharmaceutical industry.
Recommendation 2.7.4.3	Grade	Resource Implications
For men with castration resistant prostate cancer, whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen, there is strong clinical data supporting the efficacy of abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide.	A	-

Anmerkung: In allen im "Evidence statement" genannten RCTs wurden Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom untersucht.

Evidence statement

The current NCCN (2014) guideline and four RCTs (Beer et al., 2014, Logothetis et al., 2012, Ryan et al., 2013, Scher et al., 2012) addressed this question.

In the setting in which patients are docetaxel naïve and have no or minimal symptoms, administration of secondary hormonal

manipulations including the addition of, or switching to, a different antiandrogen (flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide), addition of adrenal/paracrine androgen synthesis inhibitors (ketoconazole or abiraterone (+ prednisone)), or use of an oestrogen, such as diethylstilbestrol (DES), can be considered. (NCCN, 2014)

Ryan et al., (2013) found that abiraterone improved radiographic progression-free survival (16.5 months with abiraterone-prednisone and 8.3 months with prednisone alone; hazard ratio for abiraterone-prednisone vs. prednisone alone, 0.53; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.62; $P < 0.001$), showed a trend toward improved overall survival (25% decrease in the risk of death in the abiraterone-prednisone group, median not reached, vs. 27.2 months for prednisone alone; hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.93; $P = 0.01$), and significantly delayed clinical decline (time to decline, 12.3 vs. 10.9 months; hazard ratio for decline, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.94; $P = 0.005$) and initiation of chemotherapy in patients with metastatic CRPC (mCRPC) (median time to the initiation of cytotoxic chemotherapy was 25.2 months in the abiraterone-prednisone group vs. 16.8 months in the prednisone-alone group; hazard ratio, 0.58; 95% CI, 0.49 to 0.69; $P < 0.001$).

In a double-blind, phase 3 study, Beer et al. (2014) randomly assigned 1717 patients to receive either enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily. The co-primary end points were radiographic progression-free survival and overall survival.

The study was stopped after a planned interim analysis showed a benefit of the active treatment. The rate of radiographic progression-free survival at 12 months was 65% among patients treated with enzalutamide, as compared with 14% among patients receiving placebo (81% risk reduction; hazard ratio in the enzalutamide group, 0.19; 95% CI, 0.15 to 0.23; $P < 0.001$). A total of 626 patients (72%) in the enzalutamide group, as compared with 532 patients (63%) in the placebo group, were alive at the data-cutoff date (29% reduction in the risk of death; hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.84; $P < 0.001$). The benefit of enzalutamide was shown with respect to all secondary end points, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy (hazard ratio, 0.35), time to first skeletal-related event (hazard ratio, 0.72), a complete or partial soft-tissue response (59% vs. 5%), time to PSA progression (hazard ratio, 0.17), and a rate of decline of at least 50% in PSA (78% vs. 3%) ($P < 0.001$ for all comparisons). Fatigue and hypertension were the most common clinically relevant adverse events associated with enzalutamide treatment. These results showed enzalutamide significantly decreased the risk of radiographic progression and death and delayed the initiation of

chemotherapy in men with metastatic prostate cancer.

Scher et al. (2012) concluded that enzalutamide significantly prolonged the survival of men with mCRPC after chemotherapy (18.4 months (95% confidence interval [CI], 17.3 to not yet reached) in the enzalutamide group versus 13.6 months (95% CI, 11.3 to 15.8) in the placebo group (hazard ratio for death in the enzalutamide group, 0.63; 95% CI, 0.53 to 0.75; P<0.001).

In patients with mCRPC previously treated with docetaxel, Logothetis et al. (2012) found abiraterone (+ prednisone) offer significant benefits compared with prednisone alone in terms of pain relief (157 of 349 [45%] patients vs. 47 of 163 [29%] respectively; P=0.0005), delayed pain progression, and prevention of skeletal-related events (time to first skeletal related event: 25.0 months [95% CI 25.0-not estimable] vs. 20.3 months [16.9-not estimable] respectively; P=0.0001).

BEER, T. M., ARMSTRONG, A. J., RATHKOPF, D. E., LORIOT, Y., STERNBERG, C. N., HIGANO, C. S., IVERSEN, P., BHATTACHARYA, S., CARLES, J., CHOWDHURY, S., DAVIS, I. D., DE BONO, J. S., EVANS, C. P., FIZAZI, K., JOSHUA, A. M., KIM, C. S., KIMURA, G., MAINWARING, P., MANSBACH, H., MILLER, K., NOONBERG, S. B., PERABO, F., PHUNG, D., SAAD, F., SCHER, H. I., TAPLIN, M. E., VENNER, P. M. & TOMBAL, B. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 371, 424-33.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). 2014. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2014. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc 2014. All rights reserved. Accessed [September 01, 2014]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®P, NCCNP®P, NCCN GUIDELINES®P, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.

LOGOTHETIS, C. J., BASCH, E., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S. A., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., MAINWARING, P. N., STERNBERG, C. N., EFSTATHIOU, E., GAGNON, D. D., ROTHMAN, M., HAO, Y., LIU, C. S., KHEOH, T. S., HAQQ, C. M., SCHER, H. I. & DE BONO, J. S. 2012. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*, 13, 1210-7.

RYAN, C. J., SMITH, M. R., DE BONO, J. S., MOLINA, A., LOGOTHETIS, C. J., DE SOUZA, P., FIZAZI, K., MAINWARING, P., PIULATS, J. M., NG, S., CARLES, J., MULDER, P. F., BASCH, E., SMALL, E. J., SAAD, F., SCHRIJVERS, D., VAN POPPEL, H., MUKHERJEE, S. D., SUTTMANN, H., GERRITSEN, W. R., FLAIG, T. W., GEORGE, D. J., YU, E. Y., EFSTATHIOU, E., PANTUCK, A., WINQUIST, E., HIGANO, C. S., TAPLIN, M. E., PARK, Y., KHEOH, T., GRIFFIN, T., SCHER, H. I. & RATHKOPF, D. E. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 368, 138-48.

SCHER, H. I., FIZAZI, K., SAAD, F., TAPLIN, M. E., STERNBERG, C. N., MILLER, K., DE WIT, R., MULDER, P., CHI, K. N., SHORE, N. D., ARMSTRONG, A. J., FLAIG, T. W., FLECHON, A., MAINWARING, P., FLEMING, M., HAINSWORTH, J. D., HIRMAND, M., SELBY, B., SEELY, L. & DE BONO, J. S. 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 367, 1187-97.

Clinical question 2.7.5

Which treatment options are beneficial for patients with castration resistant prostate cancer?

Recommendation 2.7.5.1	Grade	Resource Implications
Clinicians should offer treatment with abiraterone (+ prednisone), cabazitaxel or enzalutamide to patients with metastatic castration resistant prostate cancer with good performance status who have received prior docetaxel chemotherapy.	A	-
Recommendation 2.7.5.2	Grade	Resource Implications
Abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide may also be considered in patients who have not received docetaxel.	A	Enzalutamide is licensed for this indication in the ROI and is currently being reviewed by the HSE under the pricing and reimbursement framework agreed by the DOH and the HSE with the pharmaceutical industry.
Recommendation 2.7.5.3	Grade	Resource Implications
Patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have predominantly bone metastases may benefit from radium-223.	A	-

Anmerkung: In allen im "Evidence statement" genannten RCTs wurden Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom untersucht.

Evidence statement

Six high quality phase III RCTs on the treatment for CRPC, with many therapeutic options in this setting (Beer et al., 2014, De Bono et al., 2011, Logothetis et al., 2012, Parker et al., 2013, Ryan et al., 2013, Scher et al., 2012) addressed this question.

Where there is no evidence of metastases, second-line hormonal options would be preferred to chemotherapy.

BEER, T. M., ARMSTRONG, A. J., RATHKOPF, D. E., LORIOT, Y., STERNBERG, C. N., HIGANO, C. S., IVERSEN, P., BHATTACHARYA, S., CARLES, J., CHOWDHURY, S., DAVIS, I. D., DE BONO, J. S., EVANS, C. P., FIZAZI, K., JOSHUA, A. M., KIM, C. S., KIMURA, G., MAINWARING, P., MANSBACH, H., MILLER, K., NOONBERG, S. B., PERABO, F., PHUNG, D., SAAD, F., SCHER, H. I., TAPLIN, M. E., VENNER, P. M. & TOMBAL, B. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 371, 424-33.

DE BONO, J. S., LOGOTHETIS, C. J., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S., CHU, L., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., JR., SAAD, F., STAFFURTH, J. N., MAINWARING, P., HARLAND, S., FLAIG, T. W., HUTSON, T. E., CHENG, T., PATTERSON, H., HAINSWORTH, J. D., RYAN, C. J., STERNBERG, C. N., ELLARD, S. L., FLECHON, A., SALEH, M., SCHOLZ, M., EFSTATHIOU, E., ZIVI, A., BIANCHINI, D., LORIOT, Y., CHIEFFO, N., KHEOH, T., HAQQ, C. M. & SCHER, H. I. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 364, 1995-2005.

LOGOTHETIS, C. J., BASCH, E., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S. A., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., MAINWARING, P. N., STERNBERG, C. N., EFSTATHIOU, E., GAGNON, D. D., ROTHMAN, M., HAO, Y., LIU, C. S., KHEOH, T. S., HAQQ, C. M., SCHER, H. I. & DE BONO, J. S. 2012. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*, 13, 1210-7.

PARKER, C., NILSSON, S., HEINRICH, D., HELLE, S. I., O'SULLIVAN, J. M., FOSSÅ, S. D., CHODACKI, A., WIECHNO, P., LOGUE, J., SEKE, M., WIDMARK, A., JOHANNESSEN, D. C., HOSKIN, P., BOTTOMLEY, D., JAMES, N. D., SOLBERG, A., SYNDIKUS, I., KLIMENT, J., WEDEL, S., BOEHMER, S., DALL'OGGIO, M., FRANZÉN, L., COLEMAN, R., VOGELZANG, N. J., O'BRYAN-TEAR, C. G., STAUDACHER, K., GARCIA-VARGAS, J., SHAN, M., BRULAND, Ø., SARTOR, O. & INVESTIGATORS, A. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 369, 213-23.

RYAN, C. J., SMITH, M. R., DE BONO, J. S., MOLINA, A., LOGOTHETIS, C. J., DE SOUZA, P., FIZAZI, K., MAINWARING, P., PIULATS, J. M., NG, S., CARLES, J., MULDER, P. F., BASCH, E., SMALL, E. J., SAAD, F., SCHRIJVERS, D., VAN POPPEL, H., MUKHERJEE, S. D., SUTTMANN, H., GERRITSEN, W. R., FLAIG, T. W., GEORGE, D. J., YU, E. Y., EFSTATHIOU, E., PANTUCK, A., WINQUIST, E., HIGANO, C. S., TAPLIN, M. E., PARK, Y., KHEOH, T., GRIFFIN, T., SCHER, H. I. & RATHKOPF, D. E. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 368, 138-48.

	<p>SCHER, H. I., FIZAZI, K., SAAD, F., TAPLIN, M. E., STERNBERG, C. N., MILLER, K., DE WIT, R., MULDER, P., CHI, K. N., SHORE, N. D., ARMSTRONG, A. J., FLAIG, T. W., FLECHON, A., MAINWARING, P., FLEMING, M., HAINSWORTH, J. D., HIRMAND, M., SELBY, B., SEELY, L. & DE BONO, J. S. 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 367, 1187-97.</p>
<p>National Collaborating Centre for Cancer, 2014 [11].</p> <p>NICE</p> <p>Prostate cancer: diagnosis and treatment</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: This guidance updates and replaces NICE clinical guideline 58 (published February 2008).</p> <p>New and updated recommendations have been included on the diagnosis and treatment of men with prostate cancer.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>development of this guideline was based upon methods outlined in the „NICE guidelines manual“, Modified Delphi consensus methodology</p> <p>update of CG58: Recommendations are marked [2008], [2014] or [new 2014] to indicate the year of the last evidence review:</p> <ul style="list-style-type: none"> - [2008] indicates that the evidence has not been updated and reviewed since 2008 - [2014] indicates that the evidence has been updated and reviewed but no changes to the 2008 recommendation has been made - [new 2014] indicates that the evidence has been reviewed and a new recommendation has been made. <p>Suchzeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> o For topics that were updated from the 2008 guideline, searches were set to only identify evidence published after June 2007 o No date limits to searches carried on new topics o Search up to 14 May 2013 <p>LoE: GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation): evidence profiles for each outcome with an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect.</p> <ul style="list-style-type: none"> • (zu detaillierten Angaben der jeweiligen quality of evidence siehe GL fullversion) <p>GoR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Offer“ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm • „Do not offer“ – the intervention will not be of benefit for most patients <p>„Consider“ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an „offer“ recommendation, and so the healthcare professional should spend</p>

	more time considering and discussing the options with the patient.
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise Algorithmus siehe Anhang

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Relevante ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 21.06.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees
3	(prostate or prostatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	(cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or adenocarcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	(independent or independence or insensitive or resistant or resistance or refractory):ti,ab,kw and (hormone or androgen or castrate or castration):ti,ab,kw
7	#1 or #5
8	#7 and #6
9	#2 or #8
10	#9 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 21.06.2017

#	Suchfrage
1	Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]
2	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[MeSH Terms]
3	(prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]
4	(((((tumor[Title/Abstract]) OR tumors[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	(((((independent[Title/Abstract]) OR independence[Title/Abstract]) OR insensitive[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]
7	((((hormone[Title/Abstract]) OR androgen[Title/Abstract]) OR castrate[Title/Abstract]) OR castration[Title/Abstract]
8	#6 AND #7
9	#1 OR #5
10	#9 AND #8
11	#10 OR #2
12	(#11) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]))

	OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
13	(#12) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/21"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.06.2017

#	Suchfrage
1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]
2	(prostate[Title] OR prostatic[Title])
3	(((((tumor[Title] OR tumors[Title] OR tumour*[Title] OR carcinoma*[Title] OR adenocarcinoma*[Title] OR neoplasm*[Title] OR cancer*[Title])
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
7	#5 AND #6
8	(#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/21"[PDAT])

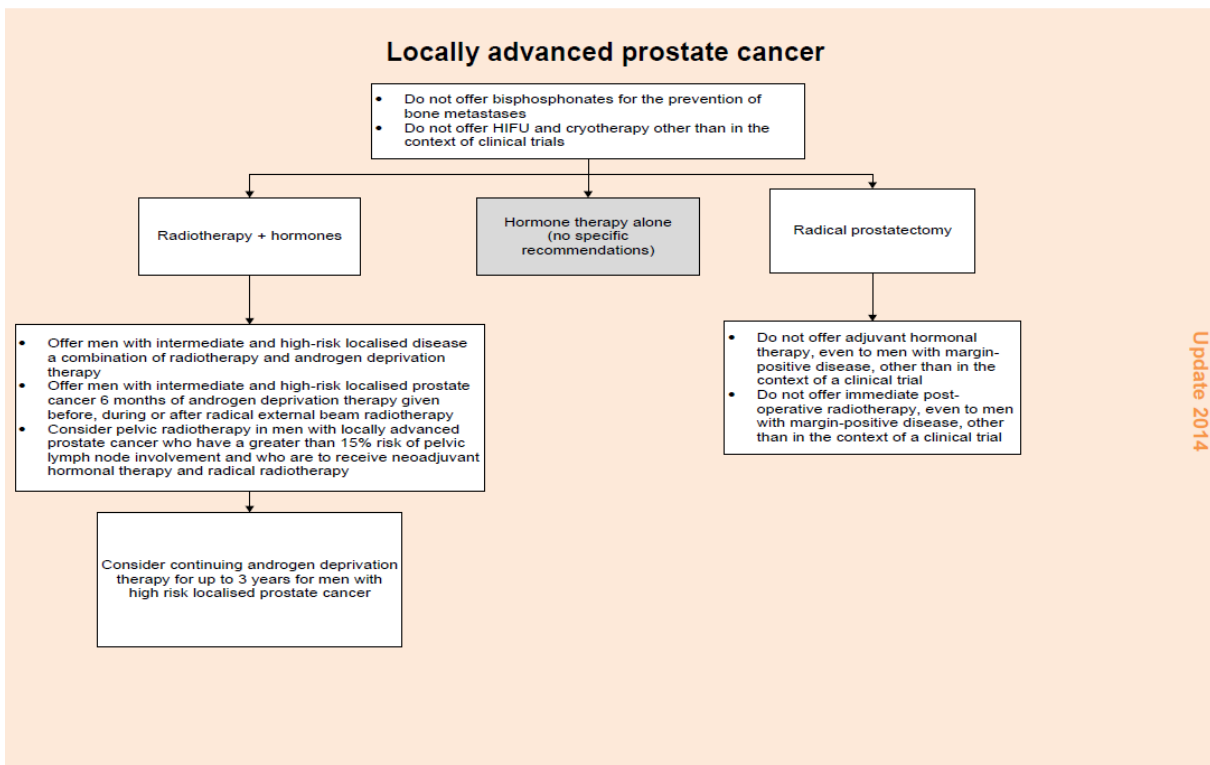
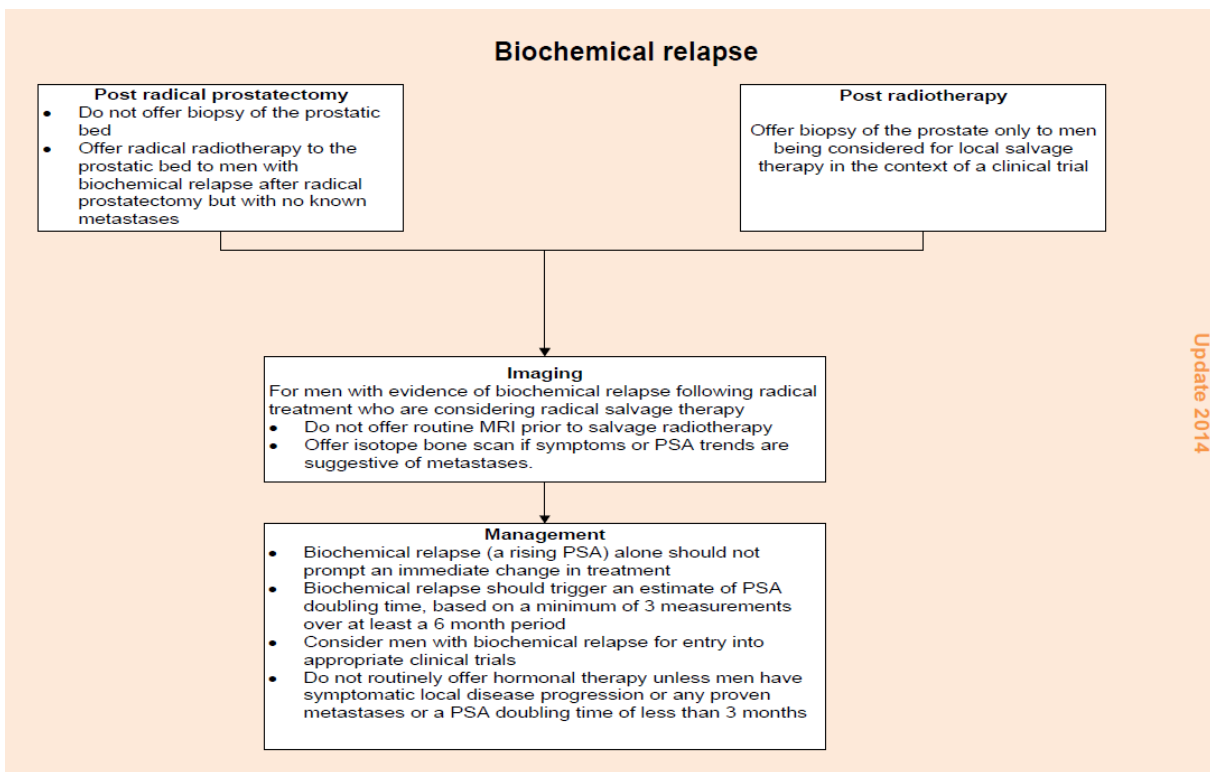
Literatur:

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Prostate cancer [online]. März 2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 26.06.2017]. (Clinical practice guideline; Band GU-004, Version 6). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>.
2. **Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol 2015;193(2):491-499.
3. **Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. J Urol 2013;190(2):429-438.
4. **Department of Health.** Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. [online]. 06.2015. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 26.06.2017]. (National Clinical Guideline; Band 8). URL: http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/prostateguide_line.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses; Beschlussdatum: 19.06.2008; Inkrafttreten: 01.01.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Erratum zum Rapid Report Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update; Auftrag: N10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Erratum_zum_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update; Rapid Report; Auftrag N10-01; Version 1.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2010. [Zugriff: 26.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 79). URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 4.0 [online]. Registernummer 043-022OL. Dezember 2016. Berlin (GER): AWMF; 2016. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf.

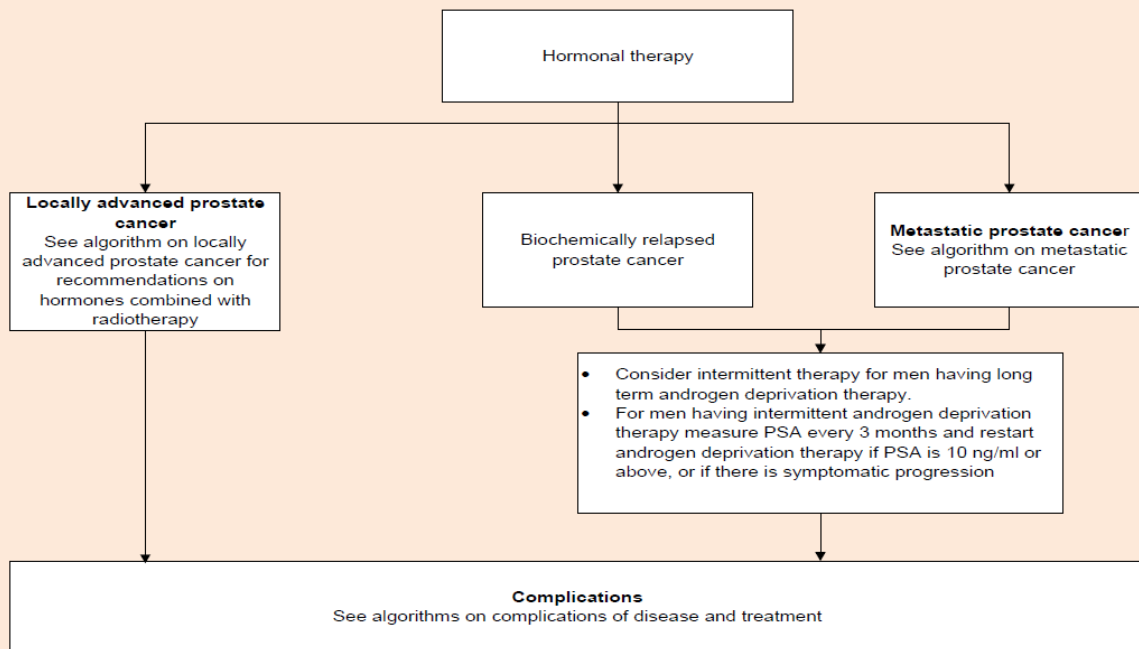
10. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Conford P, De Santis M, et al.** EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>.
11. **National Collaborating Centre for Cancer.** Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. [Zugriff: 22.06.2017]. (Clinical guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG175>.
12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Prostate Cancer [online]. Version 2.2017 Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 22.06.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

Anhang

Algorithmus aus National Collaborating Centre for Cancer, 2014 [11].



Hormonal therapy for prostate cancer



Update 2014