

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

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)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

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 viert häufigste 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, Gosereelin, Leuprorelin, Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) sowie steroidalen bzw. nicht steroidalen Antiandrogenen (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 nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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;</p> <p>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="315 651 1187 815"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 775 687">Indikation</th> <th data-bbox="775 651 1187 687">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 687 775 815">Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen</td> <td data-bbox="775 687 1187 815">abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p> <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 und ohne eine sinnvolle lokoregionäre Behandlungsoption ist die Beibehaltung der ADT unter klinischen, laborchemischen und bildgebenden</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	
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					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 radiografische Untersuchungen (alle 4 Monate) durchgeführt. Diese engmaschige bildgebende Überwachung geht über die aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie hinaus.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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; 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 zuvor keine Antiandrogene der 2. Generation (z. B. Enzalutamid), Chemotherapie, Abirateronacetat, Ketoconazol, radiopharmazeutische Substanzen oder Immuntherapie erhalten (7).</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>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 metastasenfreie 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"> • Metastasenfreies 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 • Zeit bis zur Metastasierung (TTM) • radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) • Zeit bis zur symptomatischen Progression (Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses, Schmerzprogression oder Verschlechterung 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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> <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) 	

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"> • 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-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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Fall einer PSA-Progression eine ADT für metastasenfremie 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 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</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>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> 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="315 965 1187 1264"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Apalutamid + ADT (N = 806)</th> <th>Placebo + ADT (N = 401)</th> <th>Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td>HR (95 % CI) p-Wert</td> </tr> <tr> <td>OS</td> <td>n. e. 62 (7,7)</td> <td>39,03 (39,03–n. b.) 42 (10,5)</td> <td>0,7 (0,47–1,04) p = 0,076</td> </tr> </tbody> </table> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N bzw. n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben</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	OS	n. e. 62 (7,7)	39,03 (39,03–n. b.) 42 (10,5)	0,7 (0,47–1,04) p = 0,076	
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											
OS	n. e. 62 (7,7)	39,03 (39,03–n. b.) 42 (10,5)	0,7 (0,47–1,04) p = 0,076											

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<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> <table border="1" data-bbox="315 651 1205 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 600 751">Endpunkt</th> <th data-bbox="600 651 801 751">Apalutamid + ADT (N = 806)</th> <th data-bbox="801 651 1003 751">Placebo + ADT (N = 401)</th> <th data-bbox="1003 651 1205 751">Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="600 751 801 938">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="801 751 1003 938">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="1003 751 1205 938">HR (95 % CI) p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 938 600 1034">Symptomatische Progression</td> <td data-bbox="600 938 801 1034">n. e. 64 (7,9)</td> <td data-bbox="801 938 1003 1034">n. e. (36,83–n. b.) 63 (15,7)</td> <td data-bbox="1003 938 1205 1034">0,45 (0,32–0,63) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1034 600 1294">skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)</td> <td data-bbox="600 1034 801 1294">n. e. 25 (3,1)</td> <td data-bbox="801 1034 1003 1294">n. e. 18 (4,5)</td> <td data-bbox="1003 1034 1205 1294">0,62 (0,34–1,14) p = 0,127</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1294 600 1386">Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen</td> <td data-bbox="600 1294 801 1386">n. e. 35 (4,3)</td> <td data-bbox="801 1294 1003 1386">n. e. (36,83–n. b.) 28 (7,0)</td> <td data-bbox="1003 1294 1205 1386">0,56 (0,34–0,92) p = 0,022</td> </tr> </tbody> </table>	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	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	n. e. 35 (4,3)	n. e. (36,83–n. b.) 28 (7,0)	0,56 (0,34–0,92) p = 0,022	
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																			
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	n. e. 35 (4,3)	n. e. (36,83–n. b.) 28 (7,0)	0,56 (0,34–0,92) p = 0,022																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie				
	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	
	ADT: Androgendeprivationstherapie; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N bzw. n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;				
	<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> <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</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>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 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</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>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 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</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>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 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-Ansprechrage, Zeit bis zur PSA-Progression und PFS-2. Die Zeit bis zur symptomatischen Metastasierung ist aus Sicht der AkdÄ der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>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-Ansprechraten und Zeit bis PSA-Progression sind aus Sicht der AkdÄ nicht für die Bewertung relevant, da ein 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>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="315 1193 1189 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1193 510 1294">Endpunkt</th> <th data-bbox="510 1193 745 1294">Apalutamid + ADT (N = 803)</th> <th data-bbox="745 1193 981 1294">Placebo + ADT (N = 398)</th> <th data-bbox="981 1193 1189 1294">Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1294 510 1391"></td> <td data-bbox="510 1294 745 1391">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI)</td> <td data-bbox="745 1294 981 1391">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI)</td> <td data-bbox="981 1294 1189 1391">HR (95 % CI) p-Wert</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)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI)	HR (95 % CI) p-Wert	
Endpunkt	Apalutamid + ADT (N = 803)	Placebo + ADT (N = 398)	Apalutamid vs. Placebo							
	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI)	HR (95 % CI) p-Wert							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten mit Ereignis: n (%) 0,56 (0,46–0,72) 775 (96,5)	Patienten mit Ereignis: n (%) 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 ≥ 3)	22,4 (17,68–26,18) 366 (45,6)	24,15 (18,53–30,0) 137 (34,4)	1,13 (0,92–1,37) 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				
	Zudem stellt der pU die UE dar, die in der Systemorganklasse (SOC) oder im bevorzugten Begriff (Preferred Term, PT) $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm auftraten, sowie auch die SUE, schwere UE und Abbruch aufgrund von UE, die in der SOC oder im PT $\geq 1\%$ 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.				
	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 Hypo-				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>thyreose, 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 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="315 794 1193 1366"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 794 510 1023">Endpunkt</th> <th data-bbox="510 794 745 1023">Apalutamid + ADT (N = 803)</th> <th data-bbox="745 794 981 1023">Placebo + ADT (N = 398)</th> <th data-bbox="981 794 1193 1023">Apalutamid vs. Placebo</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="510 874 745 1023">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="745 874 981 1023">Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten (95 % CI) Patienten mit Ereignis: n (%)</td> <td data-bbox="981 874 1193 1023">HR (95 % CI) p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1023 510 1098">Arthralgie (PT, UE)</td> <td data-bbox="510 1023 745 1098">n. e. 126 (15,7)*</td> <td data-bbox="745 1023 981 1098">n. e. 30 (7,5)</td> <td data-bbox="981 1023 1193 1098">1,80 (1,21–2,69) p = 0,004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1098 510 1273">Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td data-bbox="510 1098 745 1273">n. e. 50 (6,2)</td> <td data-bbox="745 1098 981 1273">n. e. 1 (0,3)</td> <td data-bbox="981 1098 1193 1273">23,48 (3,24–170,03) p = 0,002</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1273 510 1366">Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)</td> <td data-bbox="510 1273 745 1366">n. e. 288 (35,9)</td> <td data-bbox="745 1273 981 1366">n. e. (26,28–n. b.) 90 (22,6)</td> <td data-bbox="981 1273 1193 1366">1,53 (1,21–1,94) p < 0,001</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	
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																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hypothyreose (PT, UE)	n. e. 49 (6,1)	n. e. 5 (1,3)	4,09 (1,63–10,3) p = 0,003	
	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 Nieren- schädigung	n. e. 7 (0,9)	n. e. 6 (1,5)	0,42 (0,14–1,26) p = 0,121	
	Hydroneph- rose	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	
	Nierenversa- gen	n. e. 2 (0,2)	n. e. 4 (1,0)	0,23 (0,04–1,24) p = 0,087	
	Harnwegsob- struktion	n. e. 2 (0,2)	n. e. 5 (1,3)	0,14 (0,03–0,79) p = 0,025	
	allgemeine Er- krankungen 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, Ver- giftung 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	

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. 30; Dossier pU Modul 4A S. 268–272	Sturz (alle Grade)	n. e. 125 (15,6)	n. e. 36 (9,0)	1,38 (0,95–2,01) p = 0,091	
	Frakturen (alle Grade)	n. e. 94 (11,7)	n. e. 26 (6,5)	1,34 (0,86–2,08) p = 0,193	
	*Laut Studienbericht hatten 128 (15,9 %) der Patienten im Apalutamid-Arm mindestens ein Ereignis; **beinhaltet sowohl den PT Sturz als auch größtenteils PT zu Frakturen ADT: Androgendeprivationstherapie; CI: Konfidenzintervall; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; N bzw. n: Anzahl Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis				
	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Der pU führt auch für Endpunkte der Kategorie Schaden Subgruppenanalysen zu den gleichen Subgruppenmerkmalen wie für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität durch. Die hier als statistisch signifikant gezeigten Interaktionen stuft er allerdings als falsch-positives Ergebnis aufgrund multiplen Testens ein.</p> <p>Bewertung des IQWiG: Schaden-Endpunkte</p> <p>Aufgrund des statistisch signifikanten Unterschieds für die Endpunkte Arthralgie (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Hypothyreose (PT) <i>zuungunsten</i> von Apalutamid leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden ab.</p> <p>Das IQWiG leitet aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede <i>zuungunsten</i> von Apalutamid im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in den SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort einen höheren Schaden ab. Im SOC Erkrankungen der</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. 205</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 29</p>	<p>Haut und des Unterhautgewebes traten in der SPARTAN-Studie als schwere UE mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ 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 $\geq 1\%$ 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 Zweitgenerationsantiandrogene, dies wurde auch unter Enzalutamid beobachtet (8). In der Studie SPARTAN waren Frakturen unter Apalutamid</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 metastasenfremen 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><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, da ein Absetzen der Hormonblockade das Tumorwachstum beschleunigen kann. Bei einem PSA-Rezidiv nach operativer oder strahlentherapeutischer Primärtherapie</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 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>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 30–36;</p>	<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 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</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. 289–313</p>	<p>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 therapie relevanten 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> <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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 „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>	

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><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 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>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 Metastasenachweises 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>	
	<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.