



## Zusammenfassende Dokumentation

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

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

#### Abirateronacetat

Vom 7. Juni 2018

#### Inhalt

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>36</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	36
2. Bewertungsentscheidung .....	36
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
2.2 Nutzenbewertung .....	36
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	36
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	36
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36
2.2.4 Therapiekosten .....	36
<b>B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ....</b>	<b>37</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	44
5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH .....	44
5.2 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH .....	66

5.3	Stellungnahme der vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	74
5.4	Stellungnahme der AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft .....	80
5.5	Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie.....	108
<b>C.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>122</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	122
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	148
3.	Nachreichung der Janssen-Cilag GmbH im Stellungnahmeverfahren.....	149

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Abirateronacetat wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2017 hat Abirateronacetat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Dezember 2017, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Abirateronacetat mit dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Abirateronacetat 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat 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 Abirateronacetat (Zytiga®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon.

#### 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.

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

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. Für die Therapie des hormonsensitiven Prostatakarzinoms sind die Wirkstoffe Flutamid, Bicalutamid, Buserelin, Cyproteronacetat, Degarelix, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin zugelassen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation eine Orchiektomie in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 24. Mai 2018): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Aktuelle Leitlinien empfehlen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einhellig eine Androgendeprivation, die medikamentös entweder mit LHRH-Analoga oder mit GnRH-Antagonisten durchgeführt werden soll. Für die operative Kastration (Orchiektomie) wurde eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt, wie für die medikamentöse Therapie. Die Evidenz für eine kombinierte, maximale Androgenblockade ist weniger eindeutig. Die kombinierte, maximale Androgenblockade stellt eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Gemäß der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Absatz 1 SGB V sollte aufgrund der Ergebnisse mehrerer Metaanalysen hinsichtlich einer Lebensverlängerung auch die primäre Gabe einer Chemotherapie mit Docetaxel zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) für Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom erwogen werden. Der G-BA hat diese Empfehlung mit einem Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie am 16. März 2018 umgesetzt. Eine Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen wird aufgrund des erwiesenen Nachteils bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur konventionellen Androgendeprivation nicht empfohlen.

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

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Option der konventionellen Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon ergänzt. Hiermit wird sowohl dem Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 16. März 2018 als auch den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat bleibt hiervon unberührt.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendeprivation liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie LATITUDE und der randomisierten, offenen, mehrarmigen, mehrstufigen Plattformstudie STAMPEDE vor.

In die Studie LATITUDE wurden an weltweit 236 Studienzentren erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC eingeschlossen, wobei Hochrisiko über das Vorhandensein von mindestens zwei der drei folgenden Faktoren definiert war: a) Gleason-Score mindestens acht im Primärtumor, b) mindestens drei Knochenmetastasen und c) Präsenz von viszeralen Metastasen (ohne Lymphknotenmetastasen). Die Erfüllung dieses Kriteriums ergibt sich für die Studienpopulation insbesondere durch eine hohe Anzahl an Patienten mit mindestens drei Knochenmetastasen (97,7 % der Patienten) und/oder einem Gleason-Score von mindestens acht (97,6 % der Patienten).

Insgesamt wurden im Interventionsarm mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und Androgendeprivation 597 Patienten und im Vergleichsarm 602 Patienten mit Placebo und Androgendeprivation behandelt. Die Behandlung der Patienten in der LATITUDE-Studie erfolgte für Abirateronacetat entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in der vorliegenden Indikation (1000 mg Abirateronacetat sowie 5 mg Prednison täglich peroral), die Wahl der geeigneten ADT (chirurgisch oder medikamentös) war dem behandelnden Arzt freigestellt. Die Behandlung sollte bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Entscheidung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Co-primäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden skelettbezogene Ereignisse, symptomatische lokale Progression, Schmerz, Fatigue, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Nach den Ergebnissen einer geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt 31.10.2016) für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurde die Studie vorzeitig beendet und noch in der Studie eingeschlossene Patienten konnten vom Vergleichsarm in den Abirateronacetatarm wechseln.

Bei der STAMPEDE-Studie handelt es sich um eine Studie Dritter – einer Investigator-initiierten Studie – die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen vom pharmazeutische Unternehmer finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist. Die Bewertung dieser Studie erfolgt auf Grundlage der publizierten Informationen zu dieser Studie. Diese umfassen die Ergebnisse zu drei Endpunkten (Mortalität, progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse), womit die Ergebnisse zu weiteren, in der STAMPEDE-Studie erhobenen Endpunkten, insbesondere auch solchen zu Nebenwirkungen, für die vorliegende Nutzenwertung nicht vorliegen.

Die STAMPEDE-Studie untersucht in mehreren Studienarmen verschiedene systemische Wirkstofftherapien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom an 116 Studienzentren im Vereinigten Königreich und in der Schweiz. In die für die Nutzenbewertung maßgeblichen Arme G (Abirateronacetat + Prednison bzw. Prednisolon + ADT) und A (ADT) wurden 960 bzw. 957 Patienten randomisiert. Die Behandlung erfolgte für Abirateronacetat entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in der vorliegenden Indikation (1000 mg Abirateronacetat sowie 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich peroral), die Wahl der geeigneten ADT (chirurgisch oder medikamentös) war dem

behandelnden Arzt freigestellt. Die vorliegenden Ergebnisse der noch laufenden Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 10.02.2017. Die Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Arztes behandelt und nach Progression oder Abbruch der Behandlung bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zum Tod nachbeobachtet. Co-primäre Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben und Überleben ohne Therapieversagen. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden skelettbezogene Ereignisse, Gesundheitszustand, Fatigue, Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. In die Nutzenbewertung wurden Daten zur Mortalität, zum progressionsfreien Überleben und zu skelettbezogenen Ereignissen eingebracht.

Relevant gemäß dem neuen Anwendungsgebiet von Abirateronacetat, ist der Vergleich der Teilpopulation der Patienten mit neu diagnostiziertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und Fernmetastasen.

Diese Teilpopulation (M1-Population) umfasst dabei 500 Patienten in Arm G und 502 Patienten in Arm A. Der Anteil der Patienten mit einem bereits rezidierten Prostatakarzinom war mit 7 % in Arm G bzw. 5,2 % im Arm A vergleichsweise gering. Hinsichtlich der Erfüllung des Hochrisikokriteriums beträgt der Anteil an Patienten mit vorhandenen Knochenmetastasen in der M1-Population 88 %, ohne dass Angaben zur Anzahl der vorhandenen Knochenmetastasen für die Patienten vorliegen und der Anteil an Patienten die einen Gleason-Score von mindestens acht aufweisen 73,6 %.

Insgesamt bildet die M1-Population die Zielpopulation damit hinreichend ab.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben war in der Abirateronacetat-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Metaanalyse: Hazard Ratio: 0,62 [95%-KI: 0,53; 0,71];  $p < 0,001$ ). Die mediane Überlebenszeit wurde für die Abirateronacetat-Arme in beiden Studien noch nicht erreicht. In den Vergleichsarmen wurde der Median bereits erreicht und beträgt 34,7 Monate in der LATITUDE und 48,0 Monate in der STAMPEDE-Studie.

Auf Basis der vorliegenden Datenschnitte wird dieser Effekt auf das Gesamtüberleben als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, statistisch signifikant länger (Metaanalyse: Hazard Ratio: 0,45 [0,40; 0,51];  $p < 0,001$ ). Im Median betrug das PFS für Patienten in der LATITUDE-Studie 33,0 Monate im Behandlungsarm versus 14,8 Monate im Kontrollarm. Im Vergleichsarm der STAMPEDE-Studie betrug das PFS im Median 24,0 Monate und war in der Behandlungsgruppe noch nicht erreicht.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den vorliegenden Studien über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern jeweils mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

## Schmerz

### *Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)*

Schmerz wurde in der LATITUDE-Studie als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Es liegen Auswertungen für die Operationalisierungen „Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität“, „Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vor. Dabei zeigt sich für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateronacetat.

Für die anderen beiden Operationalisierungen liegen keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des jeweiligen Responsekriteriums vor, daher werden der Bewertung die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Die 95 %-Konfidenzintervalle der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) liegen dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ , womit sich nicht ableiten lässt, dass diese Effekte relevant sind.

### *Opiatgebrauch*

Für die LATITUDE-Studie liegen Auswertungen hinsichtlich der „Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch“ und „Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch“ zur indirekten Erfassung von Schmerzen vor. Da in diesem Fall jedoch zugleich eine direkte Messung des Schmerzes über den BPI-SF-Fragebogen als patientenberichteter Endpunkt erfolgt ist, werden für den Endpunkt Schmerz nur die über den BPI-SF erhobenen Daten für die vorliegende Bewertung herangezogen.

### *Skelettbezogene Ereignisse*

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse eine Heterogenität zwischen den Studien LATITUDE und STAMPEDE, sodass kein gepoolter Effektschätzer zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen wird.

Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis“ setzte sich in der LATITUDE-Studie aus den Einzelkomponenten „Zeit bis zur ersten palliativen Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zum ersten chirurgischen Eingriff am Knochen“, „Zeit bis zur ersten klinisch oder pathologischen Knochenfraktur“ und „Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression“ zusammen. Dabei zeigten sich sowohl für den Gesamtscore (Hazard Ratio: 0,70 [95%-KI: 0,54; 0,92];  $p = 0,009$ ) als auch für die Einzelkomponente „Zeit bis zur ersten palliativen Bestrahlung des Knochens“ (Hazard Ratio: 0,60 [95%-KI: 0,44; 0,82];  $p = 0,001$ ) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateronacetat. Für die STAMPEDE-Studie zeigt der Gesamtscore des kombinierten Endpunkts ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abirateronacetat (Hazard Ratio: 0,45 [95 % KI: 0,36; 0,58];  $p$ : k. A.), Ergebnisse zu den Einzelkomponenten liegen nicht vor.

### *Fatigue*

Die von den Patienten empfundene Fatigue wurde in der LATITUDE-Studie über den Fragebogen „Brief Fatigue Inventory (BFI)“ patientenberichtet erhoben. Für die vorliegende Bewertung werden die Endpunkte „stärkste Fatigue (BFI, Item 3)“ sowie „Beeinträchtigung durch die Fatigue (BFI, Item 4a-f)“ herangezogen.

Für den Endpunkt „stärkste Fatigue (BFI, Item 3)“ werden die in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Responderanalysen zur „Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI, Item 3)“ zum Responsekriterium 3 und 6 Punkte herangezogen. Dabei zeigt sich sowohl bei Anwendung eines Responsekriteriums von 3 Punkten (entsprechend einer Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um einen Schweregrad) als auch bei der Anwendung eines Responsekriteriums von 6 Punkten (entsprechend einer Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um zwei Schweregrade) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateronacetat.

Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch die Fatigue (BFI, Item 4a-f)“ wurden vom pharmazeutische Unternehmer ebenfalls Responderanalysen mit seiner Stellungnahme vorgelegt. Zu diesen liegen jedoch keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des Responsekriteriums vor. Daher werden der Bewertung die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], womit sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt relevant wäre.

### *EQ-5D visuelle Analogskala*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D-5L in der Studie LATITUDE erhoben. Es liegen Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um eine Minimal Important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten vor, die jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Abirateronacetat zeigen. Das Ausmaß dieses Effekts ist gering.

Zusammenfassend kann in der Kategorie Morbidität, insbesondere hinsichtlich der Endpunkte skelettbezogene Ereignisse, Fatigue und Schmerz ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Androgendeprivation gegenüber der konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Gesamtscores des Fragebogens FACT-P in der LATITUDE-Studie, liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateronacetat (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) vor.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-P 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

Da für die STAMPEDE-Studie keine systematischen Auswertungen von unerwünschten Ereignissen (UE) für die M1-Patientenpopulation vorliegen, kann ein höherer oder geringerer Schaden von Abirateronacetat nur anhand der Auswertungen der LATITUDE-Studie bewertet werden.

Nahezu alle Patienten in dieser Studie erlitten während der Beobachtungszeit ein unerwünschtes Ereignis (Abirateronacetat 93,5 %, Androgendeprivation: 92,5 %). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt, da hiervon auch Endpunkte umfasst sind, die als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Abirateronacetat-Arm bei 27,6 % und im Kontrollarm bei 24,3 % der Patienten auf, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ereigniszeitanalysen.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigten sich hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad 3-4; HR:1,26 [95 %-KI: 1,08; 1,48]; p = 0,003), welche im Behandlungsarm bei 62,6 %, im Kontrollarm bei 47,7 % der Patienten auftraten.

Abbrüche wegen UE wichen zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant voneinander ab.

Bezüglich der spezifischen UE werden in der vorliegenden Bewertung unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme

nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen die Ergebnisse zur Systemorganklasse (SOC) „Herzerkrankungen (CTCAE Grad 3–4)“ herangezogen. Zudem wird die Hypertonie (CTCAE Grad 3–4) in der vorliegenden Bewertung als relevantes spezifisches UE betrachtet. Hiermit wird auch den im Stellungnahmeverfahren von den medizinischen Fachgesellschaften vorgetragene Einschätzungen Rechnung getragen, die den Stellenwert des Auftretens von Hypertonien unter Abirateronacetat betreffen.

Insgesamt zeigen sich bei den spezifischen UE der CTCAE Grade 3-4 statistisch signifikante Nachteile von Abirateronacetat beim Auftreten von Herzerkrankungen, Hypertonien, Hypokaliämien und der Erhöhung der Alanin- bzw. Aspartat-Aminotransferase.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Nachteile von Abirateronacetat in Kombination mit Androgendeprievation im Vergleich zur Androgendeprievation.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) zur Behandlung erwachsener Männer mit neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms liegen aus der Studie LATITUDE Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, aus der Studie STAMPEDE Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (konventionelle Androgendeprievation) vor.

In den Ergebnissen zum Gesamtüberleben zeigt sich, dass mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Überlebensdauer im Vergleich zu alleiniger Androgenentzugstherapie erzielt wird.

Zudem liegt ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie hinsichtlich der krankheitsspezifischen Morbidität beim metastasierten Prostatakarzinom vor, insbesondere hinsichtlich der positiven Effekte bei den Endpunkten skelettbezogene Ereignisse, Fatigue und Schmerz.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zu der von den Patienten berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der in der vorliegenden Indikation ein hoher Stellenwert beigemessen wird, ergibt sich ein Anhalt für eine positive Auswirkung der Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Androgenentzugstherapie.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt die Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie überwiegend Nachteile im Vergleich zur Androgenentzugstherapie aufgrund einer Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und spezifischen unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grad 3-4. Dieser Nachteil bei den Nebenwirkungen wird, unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung, jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit Androgenentzugstherapie im Vergleich zur Androgenentzugstherapie in der Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern fest.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie LATITUDE und der randomisierten, offenen,

mehrmöglichen, mehrstufigen Plattformstudie STAMPEDE, in denen Abirateronacetat mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (konventionelle Androgendeprivation) verglichen wurde. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Fällen als niedrig bewertet.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien als niedrig eingestuft. Für die LATITUDE-Studie besteht eine krankheitsprogressionsgesteuerte Diskrepanz zwischen den medianen Behandlungsdauern und den entsprechenden Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotential wird folglich für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, außer dem Abbruch wegen UE, aufgrund eines potentiell hohen Anteils informativer Zensurierung als hoch bewertet. Für die STAMPEDE-Studie wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse als niedrig bewertet.

Aus der STAMPEDE-Studie – einer Investigator-initiierten Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist – liegen für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse zu drei Endpunkten (Mortalität, progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse) vor, womit die Ergebnisse zu weiteren, in der STAMPEDE-Studie erhobenen Endpunkten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vorliegen, somit insbesondere auch nicht zu den in der STAMPEDE-Studie aufgetretenen Nebenwirkungen.

Angesichts dessen, dass aus der LATITUDE-Studie statistisch signifikante Unterschiede bei den Nebenwirkungen hervorgehen, die einen Nachteil für Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie aufzeigen, ergibt sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit, die der hohen Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien gegenübergestellt wird. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA die Aussagesicherheit auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

## **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).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Prinzipiell ist die Herleitung der Patientenzahlen nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bei Neudiagnose eines fernmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms die Hochrisikokriterien erfüllen. Die den Angaben zum Anteil an Patienten mit Hochrisikokriterium (wie in der Studie LATITUDE definiert) zugrundeliegende Datenbankabfrage basiert auf in spezialisierten Zentren eingeschlossenen Patientendaten und lässt offen inwieweit dieser Anteil repräsentativ für alle Prostatakarzinompatienten ist. Da für das Hochrisikokriterium bei mHSPC keine einheitliche Definition existiert erfolgt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine weitere Berechnung anhand einer alternativen Operationalisierung dieses Kriteriums (Vorliegen einer hohen Tumorlast definiert durch: mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelkörper oder Vorhandensein von Viszeralmetastasen). Die dieser Berechnung zugrundeliegenden Daten zu den Patientenanteilen sind aus klinischen Studien entnommen und bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit fraglich.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist trotz der Unsicherheiten in der angegebenen Spanne des pharmazeutischen Unternehmers zu erwarten. Wird die Definition der Zulassungsstudie zum Hochrisikokriterium beim mHSPC zugrunde gelegt, befindet sie sich im unteren Bereich der Spanne. Wird die Definition des Hochrisikokriteriums breiter

gefasst (wie z.B. nach Tumorlast) so erhöht sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

### 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 Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. März 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abirateronacetat 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.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2018).

#### 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 pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Predniso(lo)n	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analagon/ GnRH-Antagonist	kontinuierlich, einmal monatlich bis einmal halbjährig	2 bis 12	30,4 bis 168	2 bis 12
Orchiektomie	einmalig	1	3 Tage mittlere Verweildauer	-

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analogon/ GnRH-Antagonist	kontinuierlich, einmal monatlich bis einmal halbjährig	2 bis 12	30,4 bis 168	2 bis 12
Orchiektomie	einmalig	1	3 Tage mittlere Verweildauer	-
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flutamid	Kontinuierlich, 3 x täglich	1095	1	365
Docetaxel in Kombination mit Predniso(lo)n				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6 Zyklen	1	6
Predniso(lo)n	kontinuierlich, 2 x täglich	252	1	126

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines Mannes: 1,78 m; durchschnittliches Körpergewicht eines Mannes: 84,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,02 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	1000 mg	2 x 500 mg	365	730 Tabletten mit 500 mg
Predniso(lo)n	5 mg	1 x 5 mg	365	365 Tabletten mit 5 mg
LHRH-Analogon/ GnRH-Antagonist	5 bis 80 mg	1 x 5 bis 80 mg	2 bis 12	2 bis 12 Anwendungen
Orchiektomie	einmaliger Eingriff			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analogon/ GnRH-Antagonist	5 bis 80 mg	1 x 5 bis 80 mg	2 bis 12	2 bis 12 Anwendungen

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Orchiektomie	einmaliger Eingriff			
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	50 mg	1 x 50 mg	365	365 Tabletten mit 50 mg
Flutamid	750 mg	3 x 250 mg	365	1095 Tabletten mit 250 mg
Docetaxel in Kombination mit Predniso(lo)n				
Docetaxel <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup> KOF	151,5	6	6 Durchstechflaschen mit je 160 mg
Predniso(lo)n	10 mg	2 x 5 mg	126	252 Tabletten mit je 5 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Rabatt nach § 130 SGB V	Rabatt nach § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	3 557,92 €	1,77 €	entfällt	3 556,15 €
Prednison <sup>3</sup>	16,41 €	1,77 €	0,43 €	14,21 €
Prednisolon <sup>3</sup>	15,10 €	1,77 €	0,33 €	13,00 €
Buserelin	1 009,85 €	1,77 €	55,30 €	952,78 €
Goserelin	1 013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	730,47 €	1,77 €	34,14 €	694,56 €
Triptorelin	927,62 €	1,77 €	50,75 €	875,10 €
Degarelix	545,78 €	1,77 €	29,61 €	514,40 €
Orchiektomie	2 635,15 € <sup>4</sup>			2 635,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	1 009,85 €	1,77 €	55,30 €	952,78 €

<sup>2</sup> Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-

Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

<sup>3</sup> Festbetrag nach § 35 SGB V

<sup>4</sup> Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.x; Fallpauschale M04D (Stand: Mai 2018)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Rabatt nach § 130 SGB V	Rabatt nach § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Goserelin	1 013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	730,47 €	1,77 €	34,14 €	694,56 €
Triptorelin	927,62 €	1,77 €	50,75 €	875,10 €
Degarelix	545,78 €	1,77 €	29,61 €	514,40 €
Orchiektomie	2 635,15 € <sup>5</sup>			2 635,15 €
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid <sup>6</sup>	156,34 €	1,77 €	11,50 €	143,07 €
Flutamid <sup>6</sup>	37,33 €	1,77 €	2,08 €	33,48 €
Docetaxel in Kombination mit Predniso(lo)n				
Docetaxel	1397,30 € 160 mg, 1 DFL	1,77 €	175,44 €	1 220,09 €
Predniso(lo)n	Siehe oben			

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2018

#### 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

<sup>5</sup> Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.x; Fallpauschale M04D (Stand: Mai 2018)

<sup>6</sup> Festbetrag nach § 35 SGB V

### 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Januar 2017, eingegangen am 19. Januar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2017 statt.

Am 14. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2017 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 Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2018 statt.

Mit Schreiben vom 25. April 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Mai 2018 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 22. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	02. Mai 2018 15. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))**

Vom 7. Juni 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2018 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 17. Mai 2018 (BAnz AT 04.07.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat gemäß dem Beschluss vom 4. Juli 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Abirateronacetat**

Beschluss vom: 7. Juni 2018

In Kraft getreten am: 7. Juni 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2017):**

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

### **1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

oder

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendeprivation:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>7</sup>:

Studie LATITUDE: Abirateronacetat plus Prednison plus Androgendeprivation vs. Androgendeprivation

Studie STAMPEDE: Abirateronacetat plus Predniso(lo)n plus Androgendeprivation vs. Androgendeprivation

Relevante Teilpopulation: Patienten mit metastasierter Erkrankung (M1-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron + P + ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron + P + ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 169 (28,3)	602	34,7 [33,05; n. e.] 237 (39,4)	0,62 [0,51; 0,76] < 0,001 <sup>b</sup>
STAMPEDE	500	n. e. [n. e.; n. e.] 150 (30,0)	502	48 [n. e.; n. e.] 218 (56,0)	0,61 [0,49; 0,75] 0,001 <sup>c</sup>
Gesamt <sup>d</sup>					0,62 [0,53; 0,71] < 0,001 <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>8</sup></b>					
LATITUDE	597	33,02 [29,57; n. e.] 101 (16,9)	602	14,78 [14,69; 18,27] 354 (58,8)	0,47 [0,40; 0,55] <0,001 <sup>b</sup>
STAMPEDE	500	n. e. [n. e.; n. e.] 173 (34,6)	502	24 [k. A.; k. A.] 301 (59,96)	0,43 [0,36; 0,52] k. A.
Gesamt <sup>d</sup>					0,45 [0,40; 0,51] <0,001
<b>Symptomatische lokale Krankheitsprogression</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (5,5)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (6,1)	0,67 [0,42; 1,08] 0,101 <sup>b, f</sup>
STAMPEDE		Endpunkt nicht erhoben			
<b>Skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt)</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 98 (16,4)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 125 (20,8)	0,70 [0,54; 0,92] 0,009 <sup>b</sup>
STAMPEDE <sup>g</sup>	500	n. e. [n. e.; n. e.] 102 (20,4) <sup>e, f</sup>	502	n. e. [n. e.; n. e.] 184 (36,7) <sup>e, f</sup>	0,45 [0,36; 0,58] <sup>c</sup> k. A.
Gesamt <sup>e</sup>		Heterogenität <sup>e</sup> Q = 6,01; df = 1; p = 0,014; I <sup>2</sup> = 83,4 %			
Endpunktkomponente (LATITUDE)					
klinische oder pathologische Frakturen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (4,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 25 (4,2)	1,19 [0,67; 2,11] 0,545 <sup>b</sup>
Rückenmarks-	597	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (3,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (4,0)	0,84 [0,47; 1,50] 0,562 <sup>b</sup>

<sup>7</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A17-64

<sup>8</sup> Daten aus Dossier Abirateronacetat Modul 4A vom 13. Dezember 2017

kompression					
Endpunktkategorie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
palliative Bestrahlung am Knochen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (11,2)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 99 (16,4)	0,60 [0,44; 0,82] 0,001 <sup>b</sup>
chirurgische Eingriffe am Knochen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (0,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (0,8)	0,74 [0,20; 2,77] 0,656 <sup>b</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25)<sup>h</sup></b>					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte</b>					
LATITUDE	597	9,2 [k. A.] 365 (61,1)	602	5,6 [k. A.] 405 (67,3)	0,81 [0,70; 0,94] 0,004 <sup>i</sup>
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>					
LATITUDE	597	12,9 [k. A.] 343 (57,5)	602	8,3 [k. A.] 371 (61,6)	0,83 [0,72; 0,97] 0,015 <sup>i</sup>
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
<b>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 173 (29,0)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 228 (37,9)	0,63 [0,52; 0,77] < 0,001 <sup>b</sup>
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)</b>					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
<b>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)<sup>9</sup> - Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 96 (16,1)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 133 (22,1)	0,59 [0,45; 0,77] < 0,001
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)<sup>3</sup> - Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (3,5)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (6,0)	0,50 [0,29; 0,86] 0,012
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</b>					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				

<sup>9</sup> Daten aus Addendum A18-26 zur IQWiG-Dossierbewertung A17-64

Endpunktkategorie	Abirateron-P-ADT			ADT <sup>a</sup>			Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N <sup>m</sup>	Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Datenschnitt MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>m</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum Datenschnitt MW <sup>c</sup> (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>n</sup>
<b>Morbidität</b>							
<b>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6)<sup>o</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
LATITUDE	563	1,64 (1,78)	-0,15 (0,05)	575	1,65 (1,81)	0,22 (0,05)	-0,37 [-0,52; -0,22] < 0,001 Hedges' g: -0,28 [-0,40; -0,17]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g)<sup>o</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
LATITUDE	563	1,42 (1,92)	-0,14 (0,06)	575	1,44 (2,03)	0,19 (0,06)	-0,34 [-0,49; -0,18] < 0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,36; -0,13]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
<b>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f)<sup>o</sup></b>							
LATITUDE	562	1,35 (1,97)	-0,12 (0,06)	574	1,36 (1,95)	0,16 (0,06)	-0,28 [-0,43; -0,12] < 0,001 Hedges' g: -0,21 [-0,33; -0,09]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Endpunktkategorie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Erhoben durch FACT-P</b>							
LATITUDE							
Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	597	12,9 [k. A.] 347 (58,1)	602	8,3 [k. A.] 369 (61,3)	0,85 [0,74; 0,99] 0,035 <sup>i</sup>		
PCS, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	8,3 [k. A.] 375 (62,8)	602	5,6 [k. A.] 404 (67,1)	0,81 [0,70; 0,93] 0,003 <sup>i</sup>		

Endpunktkategorie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
physisches Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	14,4 [k. A.] 343 (57,5)	602	7,4 [k. A.] 385 (64,0)	0,75 [0,65; 0,87] < 0,001 <sup>i</sup>
soziales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	3,8 [k. A.] 394 (66,0)	602	5,5 [k. A.] 376 (62,5)	1,06 [0,92; 1,23] 0,394 <sup>i</sup>
emotionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	16,1 [k. A.] 325 (54,4)	602	10,2 [k. A.] 323 (53,7)	0,92 [0,79; 1,08] 0,311 <sup>i</sup>
funktionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	7,4 [k. A.] 385 (64,5)	602	5,5 [k. A.] 396 (65,8)	0,89 [0,78; 1,03] 0,117 <sup>i</sup>
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
<b>erhoben durch EORTC QLQ-C30<sup>j</sup></b>					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>UE (ergänzend dargestellt)</b>					
LATITUDE	597	1,1 [k. A.] 558 (93,5)	602	1,4 [k. A.] 557 (92,5)	–
STAMPEDE	k. A.				
<b>SUE</b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 165 (27,6)	602	n. e. [k. A.] 146 (24,3)	0,85 [0,68; 1,07] 0,169 <sup>i</sup>
STAMPEDE	k. A.				
<b>Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)</b>					
LATITUDE	597	13,9 [k. A.] 374 (62,6)	602	20,2 [k. A.] 287 (47,7)	1,26 [1,08; 1,48] 0,003 <sup>i</sup>
STAMPEDE	k. A.				
<b>Abbrüche wegen UE</b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 73 (12,2)	602	n. e. [k. A.] 61 (10,1)	RR: 1,21 [0,88; 1,66] 0,272
STAMPEDE	k. A.				

Endpunktkategorie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Spezifische UE</b>					
<b>Schwere UE (CTCAE Grad 3-4) - Herzerkrankungen<sup>10</sup></b>					
LATITUDE	597	k. A. 18 (3,0)	602	k. A. 5 (0,8)	2,82 [1,04; 7,65] 0,008
STAMPEDE	k. A.				
<b>Flüssigkeitsretention / Ödeme</b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 74 (12,4)	602	n. e. [k. A.] 68 (11,3)	0,96 [0,69; 1,33] 0,783 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				
<b>Hypertonie (CTCAE Grad 3-4)<sup>11</sup></b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 121 (20,3)	602	n. e. [k. A.] 60 (10,0)	1,90 [1,40; 2,60] < 0,001
STAMPEDE	k. A.				
<b>Hypokaliämie (CTCAE Grad 3-4)</b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 62 (10,4)	602	n. e. [k. A.] 8 (1,3)	6,32 [3,02; 13,21] < 0,001 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				
<b>Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3-4)</b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 33 (5,5)	602	n. e. [k. A.] 8 (1,3)	3,99 [1,84; 8,65] < 0,001 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				
<b>Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3-4)</b>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 26 (4,4)	602	n. e. [k. A.] 9 (1,5)	2,72 [1,27; 5,80] 0,010 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				
<p>a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT</p> <p>b: HR und 95 %-KI aus Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja / nein) und ECOG Performance Status (0 / 1 versus 2); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank Test</p> <p>c: HR und 95 %-KI aus Cox-Modell stratifiziert nach Alter bei Randomisierung, Präsenz von Metastasen, geplante Radiotherapie, Lymphknotenmetastasen, WHO Status, Langzeitbehandlung mit Analgetika</p> <p>d: aus Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>e: Berechnung gemäß IQWiG-Dossierbewertung A17-64</p> <p>f: symptomatische lokale Progression: Angaben stammen aus Modul 4 A (stratifizierte Auswertung) und weichen von den Angaben in den Studienunterlagen ab, wobei für diese nicht klar gekennzeichnet war, ob es sich ebenfalls um stratifizierte Auswertungen handelt; skelettbezogene Ereignisse: Angaben stammen aus James 2017 und weichen von Modul 4 A ab, was vermutlich auf einem Übertragungsfehler des pU basiert</p> <p>g: definiert als symptomatische skelettbezogene Ereignisse: pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression oder als Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs wegen Knochenschmerzen; keine Ergebnisse für die einzelnen Komponenten</p>					

<sup>10</sup> Daten aus Addendum A18-26 zur IQWiG-Dossierbewertung A17-64

<sup>11</sup> Daten aus schriftlicher Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers

vorhanden

h: Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet 8 relevante Morbiditätsendpunkte, davon sind 4 Symptomskalen. Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde in der STAMPEDE-Studie das Zusatzmodul QLQ-PR25 erhoben, welches 4 weitere Prostatakarzinom-spezifische Symptomskalen und 2 Funktionsskalen beinhaltet.

i: HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Modell stratifiziert nach viszeralem Metastasen (ja / nein) und ECOG Performance Status (0 / 1 versus 2)

j: Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet in Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 5 Funktionsskalen und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus.

k: HR, 95 %-KI und p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Modell

l: keine Ereigniszeitanalysen vorliegend

m: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren

n: Effekt, KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)

o: Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Abirateron-P-ADT

ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-PR25: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison / Prednisolon; PCS: prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 1500 bis 2200 Patienten

## 1.3 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 ZYTIGA (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. März 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abirateronacetat 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.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine

Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.

## 1.4 Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abirateronacetat	46 356,96 €
Predniso(lo)n	47,45 € - 51,87 €
LHRH-Analogon/GnRH-Antagonist	1 389,12 € - 2 057,60 €
Orchiektomie	2 635,15 €
Gesamt	47 793,53 € - 49 043,98 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analogon/GnRH-Antagonist	1 389,12 € - 2 057,60 €
Orchiektomie	2 635,15 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	580,23 €
Flutamid	436,44 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Predniso(lo)n	
Docetaxel	7 320,54 €
Predniso(lo)n	32,76 € - 35,81 €
Gesamt	1 389,12 € - 9 991,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.05.2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juni 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2018

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 – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet:  
metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))**

**Vom 7. Juni 2018**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2018 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 17. Mai 2018 (BAnz AT 04.07.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat gemäß dem Beschluss vom 4. Juli 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Abirateronacetat

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2017):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

oder

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

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendeprivation:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie LATITUDE: Abirateronacetat plus Prednison plus Androgendeprivation vs. Androgendeprivation

Studie STAMPEDE: Abirateronacetat plus Predniso(lo)n plus Androgendeprivation vs. Androgendeprivation

Relevante Teilpopulation: Patienten mit metastasierter Erkrankung (M1-Population)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron + P + ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron + P + ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 169 (28,3)	602	34,7 [33,05; n. e.] 237 (39,4)	0,62 [0,51; 0,76] < 0,001 <sup>b</sup>
STAMPEDE	500	n. e. [n. e.; n. e.] 150 (30,0)	502	48 [n. e.; n. e.] 218 (56,0)	0,61 [0,49; 0,75] 0,001 <sup>c</sup>
Gesamt <sup>d</sup>					0,62 [0,53; 0,71] < 0,001 <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>2</sup></b>					
LATITUDE	597	33,02 [29,57; n. e.] 101 (16,9)	602	14,78 [14,69; 18,27] 354 (58,8)	0,47 [0,40; 0,55] < 0,001 <sup>b</sup>
STAMPEDE	500	n. e. [n. e.; n. e.] 173 (34,6)	502	24 [k. A.; k. A.] 301 (59,96)	0,43 [0,36; 0,52] k. A.
Gesamt <sup>d</sup>					0,45 [0,40; 0,51] < 0,001
<b>Symptomatische lokale Krankheitsprogression</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (5,5)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (6,1)	0,67 [0,42; 1,08] 0,101 <sup>b, f</sup>
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
<b>Skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt)</b>					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 98 (16,4)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 125 (20,8)	0,70 [0,54; 0,92] 0,009 <sup>b</sup>
STAMPEDE <sup>g</sup>	500	n. e. [n. e.; n. e.] 102 (20,4) <sup>h, f</sup>	502	n. e. [n. e.; n. e.] 184 (36,7) <sup>h, f</sup>	0,45 [0,36; 0,58] <sup>c</sup> k. A.
Gesamt <sup>e</sup>	Heterogenität <sup>e</sup> Q = 6,01; df = 1; p = 0,014; I <sup>2</sup> = 83,4 %				
<b>Endpunktkomponente (LATITUDE)</b>					
klinische oder pathologische Frakturen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (4,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 25 (4,2)	1,19 [0,67; 2,11] 0,545 <sup>b</sup>
Rückenmarkskompression	597	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (3,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (4,0)	0,84 [0,47; 1,50] 0,562 <sup>b</sup>

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A17-64

<sup>2</sup> Daten aus Dossier Abirateronacetat Modul 4A vom 13. Dezember 2017



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
palliative Bestrahlung am Knochen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (11,2)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 99 (16,4)	0,60 [0,44; 0,82] 0,001 <sup>b</sup>
chirurgische Eingriffe am Knochen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (0,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (0,8)	0,74 [0,20; 2,77] 0,656 <sup>b</sup>
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25) <sup>h</sup>					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					
LATITUDE	597	9,2 [k. A.] 365 (61,1)	602	5,6 [k. A.] 405 (67,3)	0,81 [0,70; 0,94] 0,004 <sup>i</sup>
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
LATITUDE	597	12,9 [k. A.] 343 (57,5)	602	8,3 [k. A.] 371 (61,6)	0,83 [0,72; 0,97] 0,015 <sup>i</sup>
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 173 (29,0)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 228 (37,9)	0,63 [0,52; 0,77] < 0,001 <sup>b</sup>
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Stärkste Fatigue (BFI Item 3) <sup>3</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 96 (16,1)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 133 (22,1)	0,59 [0,45; 0,77] < 0,001
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
Stärkste Fatigue (BFI Item 3) <sup>3</sup> – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (3,5)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (6,0)	0,50 [0,29; 0,86] 0,012
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				

<sup>3</sup> Daten aus Addendum A18-26 zur IQWiG-Dossierbewertung A17-64



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT			ADT <sup>a</sup>			Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N <sup>m</sup>	Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Datenschnitt MW <sup>2</sup> (SE)	N <sup>m</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Datenschnitt MW <sup>2</sup> (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert <sup>1</sup>
<b>Morbidität</b>							
<b>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3 – 6)<sup>o</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
LATITUDE	563	1,64 (1,78)	-0,15 (0,05)	575	1,65 (1,81)	0,22 (0,05)	-0,37 [-0,52; -0,22] < 0,001 Hedges' g: -0,28 [-0,40; -0,17]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a – g)<sup>o</sup> (ergänzend dargestellt)</b>							
LATITUDE	563	1,42 (1,92)	-0,14 (0,06)	575	1,44 (2,03)	0,19 (0,06)	-0,34 [-0,49; -0,18] < 0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,36; -0,13]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
<b>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a – f)<sup>o</sup></b>							
LATITUDE	562	1,35 (1,97)	-0,12 (0,06)	574	1,36 (1,95)	0,16 (0,06)	-0,28 [-0,43; -0,12] < 0,001 Hedges' g: -0,21 [-0,33; -0,09]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT			ADT <sup>a</sup>			Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)			HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Erhoben durch FACT-P</b>							
LATITUDE							
Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	597	12,9 [k. A.] 347 (58,1)	602	8,3 [k. A.] 369 (61,3)			0,85 [0,74; 0,99] 0,035 <sup>1</sup>
PCS, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	8,3 [k. A.] 375 (62,8)	602	5,6 [k. A.] 404 (67,1)			0,81 [0,70; 0,93] 0,003 <sup>1</sup>
physisches Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	14,4 [k. A.] 343 (57,5)	602	7,4 [k. A.] 385 (64,0)			0,75 [0,65; 0,87] < 0,001 <sup>1</sup>
soziales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	3,8 [k. A.] 394 (66,0)	602	5,5 [k. A.] 376 (62,5)			1,06 [0,92; 1,23] 0,394 <sup>1</sup>
emotionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	16,1 [k. A.] 325 (54,4)	602	10,2 [k. A.] 323 (53,7)			0,92 [0,79; 1,08] 0,311 <sup>1</sup>



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
funktionales Wohlbefinden, Verschlechterung um $\geq$ 3 Punkte	597	7,4 [k. A.] 385 (64,5)	602	5,5 [k. A.] 396 (65,8)	0,89 [0,78; 1,03] 0,117 <sup>i</sup>
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
erhoben durch EORTC QLQ-C30 <sup>j</sup>					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
LATITUDE	597	1,1 [k. A.] 558 (93,5)	602	1,4 [k. A.] 557 (92,5)	-
STAMPEDE	k. A.				
SUE					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 165 (27,6)	602	n. e. [k. A.] 146 (24,3)	0,85 [0,68; 1,07] 0,169 <sup>j</sup>
STAMPEDE	k. A.				
Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4)					
LATITUDE	597	13,9 [k. A.] 374 (62,6)	602	20,2 [k. A.] 287 (47,7)	1,26 [1,08; 1,48] 0,003 <sup>j</sup>
STAMPEDE	k. A.				
Abbrüche wegen UE					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 73 (12,2)	602	n. e. [k. A.] 61 (10,1)	RR: 1,21 [0,88; 1,66] 0,272
STAMPEDE	k. A.				
Spezifische UE					
Schwere UE (CTCAE Grad 3 – 4) – Herzerkrankungen <sup>4</sup>					
LATITUDE	597	k. A. 18 (3,0)	602	k. A. 5 (0,8)	2,82 [1,04; 7,65] 0,008
STAMPEDE	k. A.				
Flüssigkeitsretention/Ödeme					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 74 (12,4)	602	n. e. [k. A.] 68 (11,3)	0,96 [0,69; 1,33] 0,783 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				
Hypertonie (CTCAE Grad 3 – 4) <sup>5</sup>					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 121 (20,3)	602	n. e. [k. A.] 60 (10,0)	1,90 [1,40; 2,60] < 0,001
STAMPEDE	k. A.				
Hypokaliämie (CTCAE Grad 3 – 4)					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 62 (10,4)	602	n. e. [k. A.] 8 (1,3)	6,32 [3,02; 13,21] < 0,001 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				

<sup>4</sup> Daten aus Addendum A18-26 zur IQWiG-Dossierbewertung A17-64<sup>5</sup> Daten aus schriftlicher Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT <sup>a</sup>		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3 – 4)					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 33 (5,5)	602	n. e. [k. A.] 8 (1,3)	3,99 [1,84; 8,65] < 0,001 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				
Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3 – 4)					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 26 (4,4)	602	n. e. [k. A.] 9 (1,5)	2,72 [1,27; 5,80] 0,010 <sup>k</sup>
STAMPEDE	k. A.				

- a LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT
- b HR und 95 %-KI aus Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank Test
- c HR und 95 %-KI aus Cox-Modell stratifiziert nach Alter bei Randomisierung, Präsenz von Metastasen, geplante Radiotherapie, Lymphknotenmetastasen, WHO Status, Langzeitbehandlung mit Analgetika
- d aus Metaanalyse mit festem Effekt
- e Berechnung gemäß IQWiG-Dossierbewertung A17-64
- f symptomatische lokale Progression: Angaben stammen aus Modul 4 A (stratifizierte Auswertung) und weichen von den Angaben in den Studienunterlagen ab, wobei für diese nicht klar gekennzeichnet war, ob es sich ebenfalls um stratifizierte Auswertungen handelt; skelettbezogene Ereignisse: Angaben stammen aus James 2017 und weichen von Modul 4 A ab, was vermutlich auf einem Übertragungsfehler des pU basiert
- g definiert als symptomatische skelettbezogene Ereignisse: pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression oder als Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs wegen Knochenschmerzen; keine Ergebnisse für die einzelnen Komponenten vorhanden
- h Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet 8 relevante Morbiditätseindpunkte, davon sind 4 Symptomskalen. Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde der STAMPEDE-Studie das Zusatzmodul QLQ-PR25 erhoben, welches 4 weitere Prostatakarzinom-spezifische Symptomskalen und 2 Funktionsskalen beinhaltet.
- i HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2)
- j Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet in Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 5 Funktionsskalen und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus.
- k HR, 95 %-KI und p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Modell
- l keine Ereigniszeitanalysen vorliegend
- m Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
- n Effekt, KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)
- o Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Abirateron-P-ADT.

ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-PR25: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison/Prednisolon; PCS: prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 1 500 bis 2 200 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 ZYTIGA (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. März 2018):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abirateronacetat 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.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Abirateronacetat	46 356,96 €
Predniso(lo)n	47,45 € – 51,87 €
LHRH-Analagon/GnRH-Antagonist	1 389,12 € – 2 057,60 €
Orchiektomie	2 635,15 €
Gesamt	47 793,53 € – 49 043,98 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analagon/GnRH-Antagonist	1 389,12 € – 2 057,60 €
Orchiektomie	2 635,15 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	580,23 €
Flutamid	436,44 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Predniso(lo)n	
Docetaxel	7 320,54 €
Predniso(lo)n	32,76 € – 35,81 €
Gesamt	1 389,12 € – 9 991,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Mai 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	6	486 €

#### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 7. Juni 2018 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Dezember 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Abirateronacetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. Mai 2018 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"*

## **B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)  
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337)

- [Modul 1 \(550,0 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2216/2017-12-13%20Modul1\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2216/2017-12-13%20Modul1_Abirateronacetat.pdf))
- [Modul 2 \(644,7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2217/2017-12-13\\_Modul2\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2217/2017-12-13_Modul2_Abirateronacetat.pdf))

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/335/>

15.03.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)

- [Modul 3 \(1,1 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2218/2017-12-13\\_Modul3A\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2218/2017-12-13_Modul3A_Abirateronacetat.pdf))
- [Modul 4 \(8,3 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2219/2017-12-13\\_Modul4A\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2219/2017-12-13_Modul4A_Abirateronacetat.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,5 MB, PDF\)](#)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2221/2017-12-15\\_Informationen-zVT\\_Abirateronacetat-D-337.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2221/2017-12-15_Informationen-zVT_Abirateronacetat-D-337.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Abirateronacetat (Zytiga®)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- die konventionelle Androgendeprivation

gegebenenfalls in Kombination mit

- einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)

Stand der Information: März 2017

*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 15.03.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,0 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abirateronacetat-D-337.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf))

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2018
- Mündliche Anhörung: 24.04.2018  
Bitte melden Sie sich bis zum 16.04.2018 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

#### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)  
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/335/>

15.03.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)  
Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Abirateronacetat%20-%202017-12-15-D-337>) mit **Betreffzeile** *Stellungnahme - Abirateronacetat - 2017-12-15-D-337*). 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 24.04.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.04.2018 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto: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 Juni 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.10.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/>)
- [Verfahren vom 15.01.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/335/>

15.03.2018

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.04.2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 09.04.2018

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	05.04.2018
Astellas Pharma GmbH	28.03.2018
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2018
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.04.2018
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie	05.04.2018

### 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
Kleining, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Metin, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fiore, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astellas Pharma GmbH						
Röseler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tuschl, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Fetscher, Hr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grimm, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	05.04.2018
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/ Zytiga®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

## 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 als Zulassungsinhaber im Folgenden zu der am 15. März 2018 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Abirateron (ZYTIGA®) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Abirateron ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).</p> <p>Janssen wird zu den folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Endpunkt Fatigue (zusätzliche Analysen)</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Das IQWiG akzeptiert die für den Endpunkt Brief Fatigue Inventory (BFI) vorgelegten minimalen klinischen Relevanzschwellen (MCID) nicht und schließt damit die Responderanalysen aus seiner Betrachtung aus. Um die Unsicherheit bezüglich der MCID auszuräumen, demonstriert Janssen anhand weiterer Responderanalysen zu weiteren Schwellenwerten, dass entlang des gesamten Spektrums an möglichen Relevanzschwellen ein konsistenter Vorteil im Endpunkt Fatigue nachgewiesen werden kann. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Fatigue ein beträchtlicher Zusatznutzen.</li></ul></li><li>• <b>Endpunkt Gesundheitszustand</b></li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Für den Endpunkt EQ-5D VAS leitet das IQWiG aufgrund eines nur als geringfügig eingestuften Effektes keinen Zusatznutzen ab. Janssen zeigt auf Basis der Effektschätzer und der verlängerten medianen Zeit bis zum Auftreten der Verschlechterung des Gesundheitszustands, dass es sich nicht nur um einen geringfügigen Nutzen handelt.</li><li>● <b>Unerwünschte Ereignisse auf Systemorganklassen(SOC)-Ebene (zusätzliche Analysen)</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Im IQWiG Bericht wird kritisiert, dass Analysen zu Unerwünschten Ereignissen auf SOC-Ebene nicht vorliegen. Janssen präsentiert die bereits mit Modul 5 eingereichten Daten im Rahmen dieser Stellungnahme.</li></ul></li><li>● <b>Unerwünschte Ereignisse: ischämische Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz (zusätzliche Analysen)</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Das IQWiG bemängelt das Fehlen von Analysen zu den Unerwünschten Ereignissen ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz. Janssen liefert diese nach und zeigt auf, dass weder ein Schaden noch ein Nutzen ableitbar ist.</li></ul></li><li>● <b>Begründung für den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Im IQWiG Bericht wird nach einer Rationale für den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen gefragt. Janssen nimmt hierzu Stellung.</li></ul></li><li>● <b>Weitergehende Daten der Studie STAMPEDE</b></li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>○ In seiner Nutzenbewertung hinterfragt das IQWiG, weshalb von Janssen keine Daten für die M1-Population aus der Studie STAMPEDE angefragt wurden. Janssen führt aus, dass trotz Nachfrage durch Janssen zur Dossiererstellung keine weiteren Daten zur Verfügung standen.</li></ul> <p><b>Gesamtschau des Zusatznutzens</b></p> <p>Wie vom IQWiG bestätigt, führt eine Therapie mit Abirateron zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie zu einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Die in dieser Stellungnahme ergänzend präsentierten Ergebnisse zum Nutzen von Abirateron in den Endpunkten Fatigue und EQ-5D VAS untermauern den im Nutzendossier von Janssen abgeleiteten erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>Die vom IQWiG geforderten weiteren Analysen zu Unerwünschten Ereignissen zeigen zudem keine neuen Nachteile einer Therapie mit Abirateron. Vielmehr zeigen die in der Stellungnahme dargestellten Ergebnisse des EQ-5D VAS sowie die im Nutzendossier aufgeführten Ergebnisse des Fact-P Total Score, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nicht durch die bekannten, Unerwünschten Ereignisse negativ beeinträchtigt wird. Vor dem Hintergrund der Krankheitsschwere, der schlechten Prognose dieser Hochrisiko-Patienten, des etablierten Sicherheitsprofils von Abirateron sowie einer klinischen Einordnung der Nebenwirkungen, wird aus Sicht von Janssen die Gesamtaussage eines erheblichen Zusatznutzens dadurch nicht geschmälert.</p> <p>Auf Basis des erheblichen Überlebensvorteils, der beträchtlichen Vorteile bei Fatigue und Schmerz sowie der geringen Vorteile beim</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt in der Gesamtschau somit gemäß AM-NutzenV ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.	

(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)
<p>S.71f, Z.34ff</p> <p>S.72, Z.13ff</p>	<p><b>Endpunkt Fatigue (zusätzliche Analysen)</b></p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>„Das vom pU herangezogene Kriterium einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 2 Punkte für die stärkste Fatigue (Item 3) basiert ausschließlich auf verteilungsbasierten Annahmen und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i></p> <p><i>„Das vom pU herangezogene Kriterium einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 1,5 Punkte [Items 4 a-f] basiert ausschließlich auf verteilungsbasierten Annahmen und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Anstelle werden die Mittelwertdifferenzen zur Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG bevorzugt ankerbasiert-validierte MCIDs für</p>	

Responderanalysen. Aus diesem Grund lehnt das Institut die für den Endpunkt Brief Fatigue Inventory (BFI) vorgelegten *verteilungsbasierten* MCIDs für die „stärkste Fatigue“ (BFI, Item 3; im Dossier MCID=2) und die „Beeinträchtigung durch Fatigue“ (BFI, Items 4 a-f; im Dossier MCID=1,5) ab. Die Analysen mit diesen MCIDs werden deshalb für die Bewertung des Zusatznutzens vom IQWiG nicht herangezogen.

Um die bestehenden Unsicherheiten bezüglich der MCID auszuräumen, werden in dieser Stellungnahme Responderanalysen zu verschiedenen Relevanzschwellen (MID 1-10) für die Endpunkte „Zeit bis zur Verbesserung“ und „Zeit bis zur Verschlechterung“ für die „stärkste Fatigue“ (BFI, Item 3, Abbildung 1), die „Fatigue-Intensität“ (BFI, Items 1-3, Abbildung 2) und die „Beeinträchtigung durch Fatigue“ (BFI, Items 4 a-f, Abbildung 3) präsentiert.

Maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt Fatigue sind Responderanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung“. Um die Unsicherheit bzgl. einer validierten MCID auszuräumen, werden Relevanzschwellen von 1 bis 10 Punkten untersucht. Da die hier untersuchten Items und Skalen des BFI eine Spanne von 0 bis 10 Punkten annehmen können, ist damit das gesamte (ganzzahlige) Spektrum an möglichen Relevanzschwellen für den Endpunkt berücksichtigt. Zu sämtlichen Responderanalysen werden Kaplan-Meier Kurven im Anhang dieser Stellungnahme vorgelegt [1-3].

Zudem wird die Analyse zur Mittelwertdifferenz der „Fatigue-Intensität“ (BFI, Items 1-3) nachgereicht [4].

**Abbildung 1: Zeit bis zur Verschlechterung für die „stärkste Fatigue“ (BFI, Item 3) [1]**

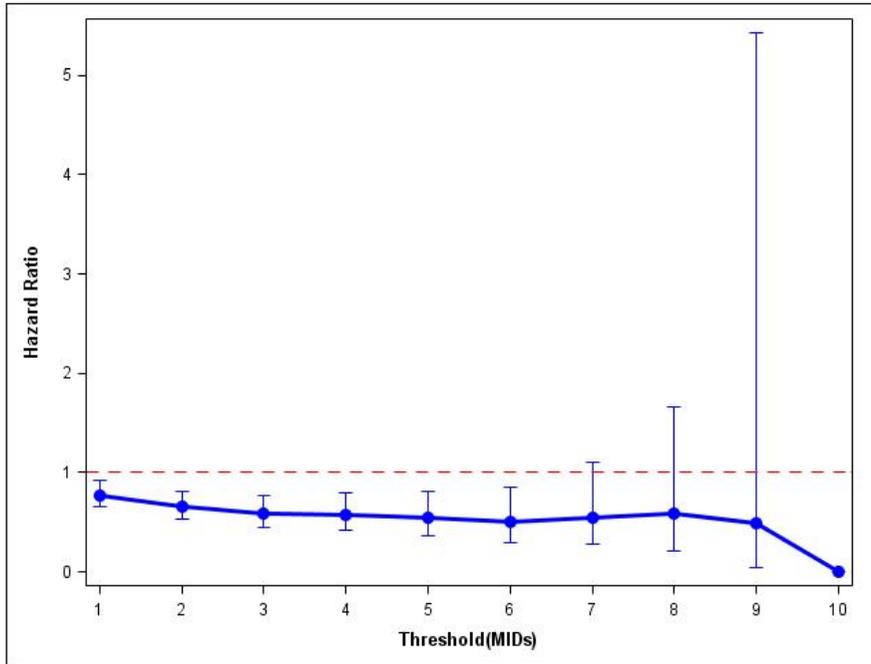


Tabelle 1: Zeit bis zur Verschlechterung für die „stärkste Fatigue“ (BFI, Item 3) [1]

BFI Item	MCID	Abirateron N=597		Placebo N=602		HR (95% KI) p- Wert <sup>1</sup>
		Events	Median*	Events	Median*	
Stärkste Fatigue, Item 3	1	248	N.A.	278	20,27	0.77 (0.65;0.92) 0.0035
Stärkste Fatigue, Item 3	2	154	N.A.	199	N.A.	0.65 (0.53;0.81) <.0001
Stärkste Fatigue, Item 3	3	96	N.A.	133	N.A.	0.59 (0.45;0.77) <.0001
Stärkste Fatigue, Item 3	4	63	N.A.	88	N.A.	0.58 (0.42;0.8)

Item 3						0) 0.0011
Stärkste Fatigue, Item 3	5	41	N.A.	61	N.A.	0.55 (0.37;0.8 1) 0.0029
Stärkste Fatigue, Item 3	6	21	N.A.	36	N.A.	0.50 (0.29;0.8 6) 0.0120
Stärkste Fatigue, Item 3	7	13	N.A.	21	N.A.	0.55 (0.28;1.1 1) 0.0940
Stärkste Fatigue, Item 3	8	6	N.A.	9	N.A.	0.59 (0.21;1.6 7) 0.3197
Stärkste Fatigue, Item 3	9	1	N.A.	2	N.A.	0.49 (0.04;5.4 3) 0.5624
Stärkste Fatigue, Item 3	10	0	N.A.	1	N.A.	n.b.
<p>* in Monaten  1) Cox Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0/1 vs. 2)</p> <p>MCID: Minimale klinische Relevanzschwelle, N.A. nicht anwendbar bzw. nicht erreicht.</p>						

**Abbildung 2: Zeit bis zur Verschlechterung Fatigue-Intensität (BFI, Items 1-3) [3]**

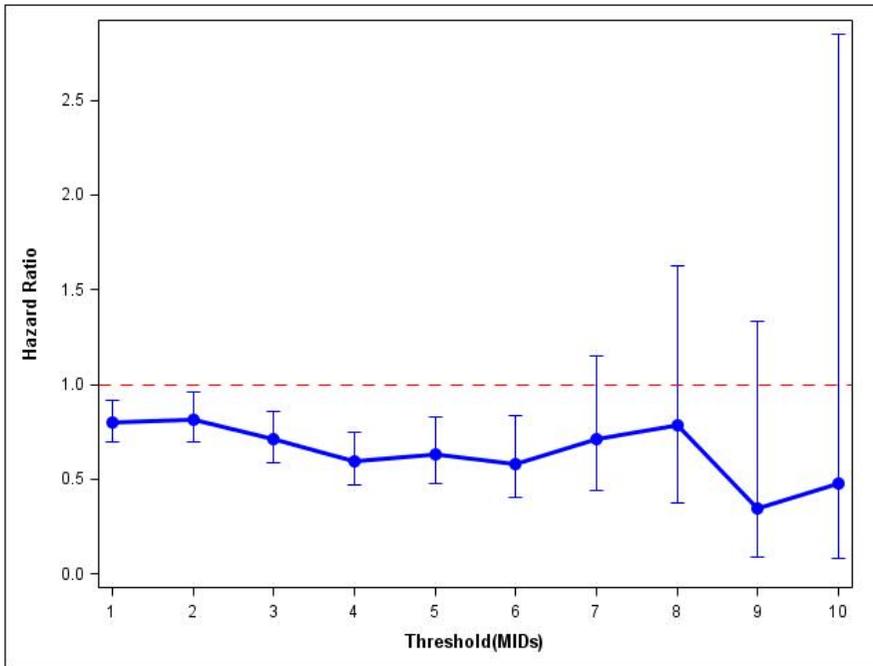


Tabelle 2: Zeit bis zur Verschlechterung Fatigue-Intensität (BFI, Items 1-3) [3]

BFI Item	MCID	Abirateron N=597		Placebo N=602		HR (95% KI) p- Wert <sup>1</sup>
		Events	Median*	Events	Median*	
Fatigue-Intensität Items 1-3	1	379	6,47	413	4,60	0.80 (0.69;0.92) 0.0017
Fatigue-Intensität Items 1-3	2	290	20,27	314	11,07	0.82 (0.69;0.96) 0.0127
Fatigue-Intensität	3	204	42,28	236	27,6	0.71 (0.59;0.84)

ät Items 1-3						86) 0.0004
Fatigue-Intensität Items 1-3	4	124	N.A.	168	N.A.	0.59 (0.47;0.75) <.0001
Fatigue-Intensität Items 1-3	5	90	N.A.	115	N.A.	0.63 (0.48;0.83) 0.0011
Fatigue-Intensität Items 1-3	6	51	N.A.	71	N.A.	0.58 (0.40;0.83) 0.0032
Fatigue-Intensität Items 1-3	7	32	N.A.	35	N.A.	0.71 (0.44;1.15) 0.1615
Fatigue-Intensität Items 1-3	8	14	N.A.	15	N.A.	0.78 (0.38;1.63) 0.5127
Fatigue-Intensität Items 1-3	9	3	N.A.	7	N.A.	0.34 (0.09;1.33) 0.1224
Fatigue-Intensität Items 1-3	10	2	N.A.	3	N.A.	0.47 (0.08;2.85) 0.4147
<p>* in Monaten</p> <p>1) Cox Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0/1 vs. 2)</p> <p>MCID: Minimale klinische Relevanzschwelle, N.A. nicht anwendbar bzw. nicht erreicht.</p>						
<b>Abbildung 3: Zeit bis zur Verschlechterung „Beeinträchtigung</b>						

durch Fatigue“ (BFI, Items 4 a-f) [2]

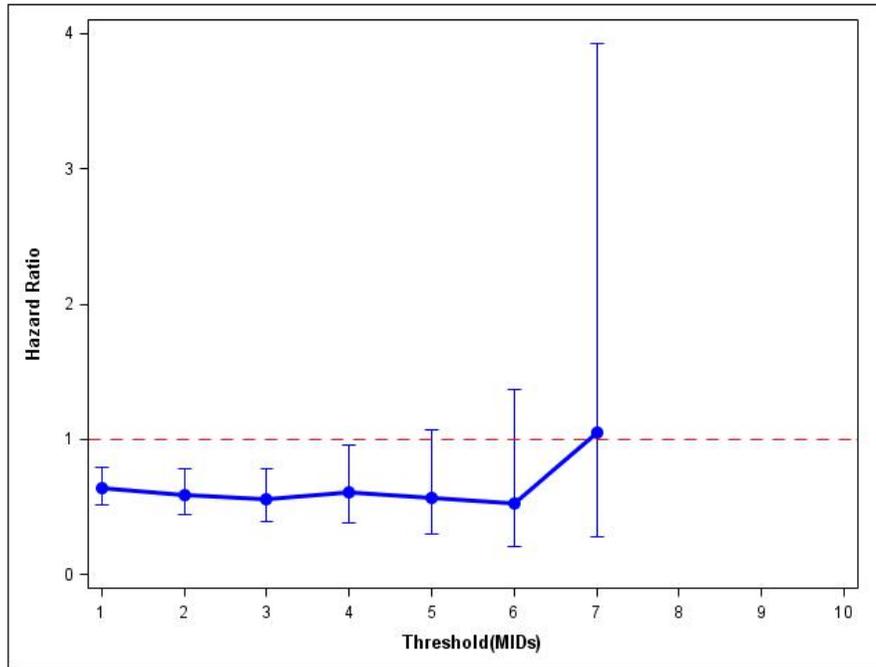


Tabelle 3: Zeit bis zur Verschlechterung „Beeinträchtigung durch Fatigue“ (BFI, Items 4 a-f) [2]

BFI Item	MCID	Abirateron N=597		Placebo N=602		HR (95% KI) p- Wert <sup>1</sup>
		Events	Median*	Events	Median*	
Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	1	152	N.A.	200	N.A.	0.64 (0.52;0.79) <.0001
Beeintr	2	85	N.A.	118	N.A.	0.59

	ächtigung durch Fatigue, Items 4 a-f						(0.44;0.78) 0.0002	
	Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	3	55	N.A.	79	N.A.	0.56 (0.39;0.79) 0.0009	
	Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	4	32	N.A.	43	N.A.	0.60 (0.38;0.96) 0.0315	
	Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	5	16	N.A.	23	N.A.	0.56 (0.30;1.07) 0.0814	
	Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	6	7	N.A.	11	N.A.	0.53 (0.20;1.37) 0.1903	
	Beeinträchtigung durch Fatigue,	7	5	N.A.	4	N.A.	1.05 (0.28;3.92) 0.9442	

Items 4 a-f						
Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	8	0	N.A.	0	N.A.	N.A.
Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	9	0	N.A.	0	N.A.	N.A.
Beeinträchtigung durch Fatigue, Items 4 a-f	10	0	N.A.	0	N.A.	N.A.
<p>* in Monaten  1) Cox Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0/1 vs. 2)</p> <p>MCID: Minimale klinische Relevanzschwelle, N.A. nicht anwendbar bzw. nicht erreicht.</p>						
<p>Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen zeigen deutlich, dass unabhängig von der Wahl der Relevanzschwelle AA-P-ADT der alleinigen Therapie mit ADT im Endpunkt Fatigue klinisch relevant überlegen ist.</p> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung der „stärksten Fatigue“ (BFI, Item 3) ist für die Relevanzschwellen (MID) 1-6 statistisch signifikant (Abbildung 1). Dieser Befund wird durch die Analysen zur Fatigue-</p>			<p>Die von den Patienten empfundene Fatigue wurde in der LATITUDE-Studie über den Fragebogen „Brief Fatigue Inventory (BFI)“ patientenberichtet erhoben. Für die vorliegende Bewertung werden die Endpunkte „stärkste Fatigue (BFI, Item 3)“ sowie „Beeinträchtigung durch die Fatigue (BFI, Item 4a-f)“ herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt „stärkste Fatigue (BFI, Item 3)“ werden die in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers</p>			

<p>Intensität (BFI, Items 1-3) bestätigt, die ebenso für die Relevanzschwellen (MID) 1-6 statistisch signifikante Ergebnisse zeigt (Abbildung 2). Ergänzend hierzu zeigt sich für die übrigen Relevanzschwellen (MID) ein numerischer Vorteil für Abirateron. Darüber hinaus ist die Zeit bis zur Verschlechterung der „Beeinträchtigung durch Fatigue“ (BFI, Items 4 a-f) für die Relevanzschwellen (MID) 1-4 statistisch signifikant (Abbildung 3).</p> <p>Über das gesamte Spektrum der Relevanzschwellen liegen somit konsistente Vorteile zugunsten Abiraterons vor. Darüber hinaus liegen damit für diese drei Domänen statistisch signifikante Relevanzschwellen vor, die mindestens doppelt so groß sind wie die vorher im Dossier auf Basis von Osoba et al. [5] und Norman et al. [6] abgeleitete MCID. Janssen ist daher der Meinung, dass diese Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollten.</p> <p>Zur Vervollständigung liegen dieser Stellungnahme ebenfalls die Analysen zur Zeit bis zur Verbesserung bei, d.h. die Zeit bis zur Verbesserung der „stärksten Fatigue“ (BFI, Item 3) [1] der Zeit bis zur Verbesserung der „Fatigue-Intensität“ (BFI, Items 1-3) [3] und der Zeit bis zur Verbesserung der „Beeinträchtigung durch Fatigue“ (BFI, Items 4 a-f) [2]. Zu den oben genannten Vorteilen kommen auf Basis der Ergebnisse dieser Analysen keine weiteren Vorteile oder Nachteile hinzu.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der vorgelegten Analysen zu verschiedenen Relevanzschwellen und des konsistenten Vorteils von Abirateron ergibt sich für den Endpunkt Fatigue insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p>	<p>vorgelegten Responderanalysen zur „Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI, Item 3)“ zum Responsekriterium 3 und 6 Punkte herangezogen. Dabei zeigt sich sowohl bei Anwendung eines Responsekriteriums von 3 Punkten (entsprechend einer Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um einen Schweregrad) als auch bei der Anwendung eines Responsekriteriums von 6 Punkten (entsprechend einer Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um zwei Schweregrade) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateronacetat.</p> <p>Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch die Fatigue (BFI, Item 4a-f)“ wurden vom pharmazeutische Unternehmer ebenfalls Responderanalysen mit seiner Stellungnahme vorgelegt. Zu diesen liegen jedoch keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des Responsekriteriums vor. Daher werden der Bewertung die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], womit sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt relevant wäre.</p>
--	---

S.7,  
Z.24ff.

### **Gesundheitszustand EQ-5D VAS**

Zitat IQWiG:

*„Für die LATITUDE-Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das Ausmaß dieses Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig.*

*Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der EQ-5D VAS zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.*

*Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“*

Anmerkung:

Die Auswertungen zum EQ-5D VAS ergeben für die Zeit bis zur Verschlechterung sowohl für eine MCID von 7 Punkten (HR [95%-KI]: 0,81 [0,70; 0,94]), als auch für eine MCID von 10 Punkten (HR [95%-KI]: 0,83 [0,72; 0,97]) einen statistisch signifikanten Vorteil für AA-P-ADT. Dabei zeigen die Effektschätzer eine Risikoreduktion von 19% bzw. 17%. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung beträgt dabei für den AA-P-ADT Arm 9,2 Monate (MCID 7) bzw. 12,9 Monate (MCID 10). Für den ADT Arm liegen die entsprechenden medianen Zeiten bei 5,6 bzw. 8,3. Unter einer Therapie mit AA-P-ADT zeigt sich damit eine um 3,6 bzw. 4,6 Monate verlängerte mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands. Daher kann von einem nicht nur geringfügigen Nutzen ausgegangen werden. Des Weiteren werden die Vorteile im Gesundheitszustand von AA-P-ADT gestützt durch die positiven Ergebnisse insbesondere

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D-5L in der Studie LATITUDE erhoben. Es liegen Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um eine Minimal Important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten vor, die jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Abirateronacetat zeigen. Das Ausmaß dieses Effekts ist gering.

	<p>in den Endpunkten zur Lebensqualität und Morbidität.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Angesichts der verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein mindestens geringer Zusatznutzen.</p>	
<p>S.74, Z.3</p>	<p><b><i>Unerwünschte Ereignisse auf Ebene der Systemorgan- klasse(SOC)-Ebene</i></b></p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>„Für die LATITUDE-Studie legt der pU die Ergebnisse für Nebenwirkungen als Ereigniszeitanalysen nur für die bevorzugte Begriffe (PT)-Ebene vor, die Auswertungen für die Systemorgan- klasse(SOC)-Ebene fehlen.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In dieser Stellungnahme präsentiert Janssen die bereits in Modul 5 des Nutzendossiers eingereichten Ergebnisse zu den UEs auf SOC-Ebene. Aus Gründen der Lesbarkeit befinden sich diese im Anhang dieser Stellungnahme [7].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die LATITUDE Studie legt der pU die Ergebnisse der Nebenwirkungen auf bevorzugter Begriff(PT)-Ebene sowie auf Systemorganklasse(SOC)-Ebene vor.</p>	

<p>S.9, Z.17ff.</p>	<p><b>Unerwünschte Ereignisse: Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen</b></p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>„Nebenwirkungen – Herzinsuffizienz</i></p> <p><i>Für den Endpunkt Herzinsuffizienz, erhoben für die LATITUDE-Studie, liegen keine verwertbaren Daten als Ereigniszeitanalysen vor.</i></p> <p><i>Nebenwirkungen – ischämische Herzerkrankungen</i></p> <p><i>Für den Endpunkt ischämische Herzerkrankungen, erhoben für die LATITUDE-Studie, liegen keine verwertbaren Daten als Ereigniszeitanalysen vor.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für die Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach <i>Preferred Term</i> (PT) wurde im Dossier eine Schwelle von 5% verwendet, d.h. es wurden nur Ergebnisse für PT dargestellt, die mit einer Inzidenz von <math>\geq 5\%</math> in mindestens einem Arm auftraten. Da die Inzidenz der Herzinsuffizienz und der ischämischen Herzerkrankungen in der Studie LATITUDE unter dieser Schwelle von 5% lag, erfolgte folgerichtig keine Darstellung dieser PT im Dossier. Mit dieser Stellungnahme werden die vom IQWiG geforderten Analysen sowohl auf SOC- als auch auf PT-Ebene nachgereicht. Für keinen der nachgereichten Endpunkte ergeben sich statistisch signifikanten Ergebnisse für die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses. Aus Gründen der Lesbarkeit befinden sich diese im Anhang dieser Stellungnahme [8].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderungen:</u></p>	<p>Bezüglich der spezifischen UE werden in der vorliegenden Bewertung die vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen die Ergebnisse zur Systemorganklasse (SOC) „Herzerkrankungen (CTCAE Grad 3–4)“ herangezogen.</p>
-------------------------	--	---

	<p>Für die Endpunkte Herzinsuffizienz und Ischämische Herzerkrankungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden.</p>	
<p>S.62, Z.20ff</p>	<p><b>Begründung für den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen</b></p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>„Das Studiendesign und die Studienpopulation der LATITUDE-Studie sind in Modul 4 A ausreichend beschrieben. Allerdings begründet der pU den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen für die LATITUDE-Studie nicht und geht auch nicht darauf ein, in wieweit die Ausschlusskriterien für seine Studie (Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter kardialer, hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, Erkrankungen der Nebenniere, unkontrolliertem Bluthochdruck oder einem ECOG Performance Status &gt; 2) für die Bewertung einer Zielpopulation für Abirateron relevant sein könnten.“</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Obwohl Hirnmetastasen bei anderen malignen Tumorentitäten eine mitunter häufige Metastasierungsausbreitung darstellen, so z.B. beim metastasierten Bronchial- oder Mammakarzinom, sind Hirnmetastasen durch das Prostatakarzinom ein sehr seltenes Ereignis. In einer systematischen Aufarbeitung existierender Autopsie- und klinischer Fallserien kommen Caffo et al. auf eine kumulative Inzidenz von Hirnmetastasen zwischen 0,7 und 2,3%, wobei diese Zahl im Wesentlichen der Inzidenz beim kastrationsresistenten Stadium entspricht. [9] Zudem gibt es Hinweise, dass vor allem spezifische histologische Entitäten des Prostatakarzinoms, wie das kleinzellige Karzinom und das primäre</p>	

	<p>Transitionalzellkarzinom, zur Ausbildung von Hirnmetastasen führen [10], welche allerdings in der Studie LATITUDE nicht untersucht wurden (Karzinome mit kleinzelliger Differenzierung waren hier ausgeschlossen).</p> <p>Ferner haben Patienten mit nachgewiesener Hirnmetastasierung eine sehr schlechte Prognose; ein Großteil dieser Patienten überlebt nur wenige Monate. Bei solchen Patienten ist eine multimodale, individualisierte Therapiestrategie angezeigt, da die wenigsten zugelassenen systemischen Therapieoptionen des metastasierten Prostatakarzinoms die Blut-Hirn-Schranke passieren können [9].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie LATITUDE ist nicht relevant für die Bewertung der Zielpopulation.</p>	
<p>S. 67, Z.19ff</p>	<p><b>Weitergehende Daten der Studie STAMPEDE</b></p> <p><u>Zitat IQWiG:</u></p> <p><i>„Laut James 2017 [5], hat der pU das Design des Abirateronvergleichs in der STAMPEDE-Studie genehmigt, sich während der Studie an Diskussionen über den Verlauf der Studie beteiligt und die Studie finanziell unterstützt. Ferner war der pU an der Erstellung der Vollpublikation [5] und zugehörigen Metaanalyse [6] beteiligt. Es ist daher etwas unverständlich, warum der pU zur Erstellung seines Dossiers den Studienbericht für den Vergleich von Abirateron-P-ADT mit ADT oder zumindest die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten für die M1-Patientenpopulation nicht angefragt hat.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es handelt sich bei der STAMPEDE-Studie um eine Investigator</p>	<p>Bei der STAMPEDE-Studie handelt es sich um eine Studie Dritter – einer Investigator-initiierten Studie – die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen vom pharmazeutischen Unternehmer finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist. Die Bewertung dieser Studie erfolgt auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse dieser Studie.</p>

Initiated Study. Um die Unabhängigkeit der Forschung sicherzustellen, haben bei solchen Studien die kofinanzierenden pharmazeutischen Hersteller in der Regel nur eingeschränkten Zugriff auf bzw. Möglichkeiten zur Verarbeitung der Studiendaten, sofern diese nicht publiziert sind.

Janssen hat ein großes Interesse an den Daten aus der STAMPEDE, insbesondere jenen zur Lebensqualität sowie zu Unerwünschten Ereignissen für die Subpopulation der metastasierten Patienten. Bereits seit der Dossiererstellung finden Gespräche zwischen der europäischen sowie der britischen Ebene von Janssen mit der STAMPEDE Studiengruppe im Vereinigten Königreich statt mit dem Ziel, Zugang zu Daten aus der STAMPEDE-Studie zur Einreichung bei Zulassungs- und/oder HTA-Behörden (z.B. auch für NICE) zu erhalten. Bislang sind diese Gespräche allerdings noch zu keinem Abschluss gekommen.

Die im Dossier präsentierten Daten zur Studie STAMPEDE entsprechen daher in vollem Umfang dem, was Janssen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung an Daten zur Verfügung stand.

## Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH, *BFI - Worst Fatigue - Time To Event*, 2018.
2. Janssen-Cilag GmbH, *BFI - Fatigue Interference - Time To Event*, 2018.
3. Janssen-Cilag GmbH, *BFI - Fatigue Intensity - Time To Event*, 2018.
4. Janssen-Cilag GmbH, *BFI - Intensity Score - MMRM*, 2018.
5. Osoba et al., *Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores*. J Clin Oncol, 1998. 16: p. 139-144.
6. Norman et al., *Interpretation of Changes in Health-related Quality of Life*. MEDICAL CARE, 2003. 41(5): p. 582-592.
7. Janssen-Cilag GmbH, *UE - PT und SOC*, 2018.
8. Janssen-Cilag GmbH, *UE - Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen*, 2018.
9. Caffo et al., *Brain metastases from prostate cancer: an emerging clinical problem with implications for the future therapeutic scenario*. Future Oncol., 2012. 8(12): p. 1585-1595.
10. McCutcheon et al., *Brain Metastasis from Prostate Carcinoma*. CANCER, 1999. 86(11).

## 5.2 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	22.3.2018
Stellungnahme zu	2017-12-15 Abirateronacetat
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Astellas Pharma GmbH ist als ‚betroffenes pharmazeutisches Unternehmen‘ zur Stellungnahme berechtigt, da es im Indikationsgebiet ‚Prostatakarzinom‘ bereits selbst mehrere Produkte in den Verkehr gebracht hat und neue Anwendungsgebiete für sein Produkt Xtandi (Enzalutamid) entwickelt, darunter ebenfalls den Einsatz beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom [1].</p>	
<p>Die Definition von Hochrisikopatienten im aktuellen Verfahren beruht auf der Operationalisierung in der LATITUDE Studie [2] und basiert auf i) Gleason Score &gt; 8 im primären Tumor; ii) <math>\geq 3</math> Knochenmetastasen und iii) Präsenz von messbaren viszeralen Metastasen. Die Details dieser Definition sind wissenschaftlich derzeit noch nicht einheitlich geregelt. Die aktuelle Konsultationsversion der S3 Leitlinie erfasst die Differenzierung in Hochrisikopatienten vs Nicht Hochrisikopatienten beim primären metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom nicht [3]. Nicht zuletzt für die epidemiologische Abschätzung spielt diese Definition eine erhebliche Rolle und bedarf noch einer vertieften Diskussion. Dies erscheint auch vor dem Hintergrund relevant, da z.B. in den aktuellen europäischen Leitlinien der PSA Wert zur Risikoklassifizierung genutzt wird [4] und der GBA den PSA Wert als nicht patientenrelevant klassifiziert.</p> <p>Aus diesem Grund bedarf die Definition von Hochrisikopatienten weiterer wissenschaftlicher Klärung.</p>	

## 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)
	<p>Anmerkung: Auf Seite 6 der IQWiG Nutzenbewertung wird dargestellt inwiefern auf Basis derselben Studiendaten für die unterschiedlichen Endpunktkategorien differenzielle Evidenzkategorien erreichbar sind:</p> <p>Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben und skelettbezogene Ereignisse maximal ein Beleg, für den Endpunkt Abbruch wegen UE maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.</p> <p>Es ist unklar wie sich die unterschiedlichen Evidenzkategorien in den verschiedenen Endpunkten ergeben.</p> <p>Vorgeschlagene Ergänzung:</p> <p>Detaillierte Erläuterung zu den Endpunktkategorien und der jeweils ableitbaren Evidenzstärke sowie Erklärung weshalb die Evidenzkategorien sich über die Endpunkte hinweg deutlich unterscheiden.</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Im Dossier des pU werden die Resultate für das progressionsfreie Überleben dargestellt. Diese Verlängerung des radiographisch erfassten progressionsfreien Überlebens wurde vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. So heißt es auf S. 66 des IQWiG Berichtes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen</li> </ul> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde sowohl in der LATITUDE-, als auch in der STAMPEDE- Studie, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod (LATITUDE) bzw. Tod durch Prostatakarzinom (STAMPEDE). Die Progression der Krankheit wurde dabei auch mittels radiografischer / bildgebender Methoden diagnostiziert und basiert damit nicht allein auf einer vom Patienten selbst wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS, in der vorliegenden Operationalisierung, ist somit nicht patientenrelevant und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>Im Dossier hat der pU die Zeit bis zur radiographischen Progression dargestellt. Ein Progress der Erkrankung, gerade wenn er sich in der radiographisch kontrollierten Tumorausdehnung zeigt, zieht in der Regel therapeutische Konsequenzen nach sich, wie z.B. eine neue Chemotherapie und ist aus diesem Grunde als relevant für die Patienten einzuschätzen. Es handelt sich dabei um einen sowohl klinisch als auch regulatorisch anerkannten Endpunkt [5]. Der Hinweis des IQWiG, dass es sich bei dem PFS um einen kombinierten</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den vorliegenden Studien über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern jeweils mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt handelt, ist insofern obsolet als seitens des pU radiologische Progression separat betrachtet wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Radiologische Progression sollte beim Prostatakarzinom als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werden</p>	
	<p>Anmerkung: Das IQWiG schliesst den Endpunkt ‚Überleben ohne Therapieversagen‘ von der Nutzenbewertung aus. Im Einzelnen gibt es dazu folgende Begründung ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überleben ohne Therapieversagen: nicht eingeschlossen</li> </ul> <p>Der Endpunkt Überleben ohne Therapieversagen (FFS) wurde nur in der STAMPEDE-Studie erhoben. Er ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen, wobei ein Therapieversagen ein biochemisches Therapieversagen, eine Krankheitsprogression oder der Tod durch Prostatakarzinom sein kann. Der pU bewertet den Endpunkt als patientenrelevant und schließt ihn in die Nutzenbewertung ein, da ein Therapieversagen oftmals mit dem Eintreten krankheitsspezifischer Symptome und einer Notwendigkeit nachfolgender Therapien einherginge.</p> <p>Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Ein biochemisches Therapieversagen, diagnostiziert anhand der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA) im Blut, als auch eine Progressionsdiagnose anhand von bildgebenden Verfahren, basiert nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Der Endpunkt ist somit nicht patientenrelevant und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Das Prostata-spezifische Antigen spielt eine zentrale Rolle in Diagnostik, Verlaufsbeobachtung und Therapieentscheidung des Prostatakarzinoms. Häufig wird so eine Änderung in der Krankheitsdynamik erfasst bereits bevor es für den Patienten symptomatisch wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Überleben ohne Therapieversagen sollte beim Prostatakarzinom als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p>	
	<p>Anmerkung: Auch der Endpunkt ‚Schwere Schmerzen‘ (Opiatgebrauch) wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht weiter berücksichtigt. In der entsprechenden Darstellung verweist das IQWiG darauf, dass der Schmerz bereits durch den Fragebogen BPI-SF erfasst ist.</p> <p>Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Unzweifelhaft gibt es einen direkten Zusammenhang von Stärke des Schmerzes und der Einnahme von Opiaten. Trotzdem erfasst der Opiatgebrauch, wie auch in der entsprechenden EAPC Leitlinie dargestellt ist [6], noch weitere patientenrelevante Aspekte, die über die im BPI-SF</p>	<p>Da in diesem Fall zugleich eine direkte Messung des Schmerzes über den BPI-SF-Fragebogen als patientenberichteter Endpunkt erfolgt ist, werden für den Endpunkt Schmerz nur die über den BPI-SF erhobenen Daten für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemessenen Symptome hinausgehen. Aus diesem Grunde ist der Opiatgebrauch neben der reinen Schmerzerhebung mittels BPI-SF auch als patientenrelevanter Endpunkt mit zu berücksichtigen, zumal im Dossier des pU die beiden relevanten Aspekte: ‚Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch‘ und ‚Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch‘ differenziert wurden, worauf das IQWiG nicht gesondert eingeht.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Schwere Schmerzen ‚Opiatgebrauch‘ wird als patientenrelevant anerkannt.</p>	

## Literaturverzeichnis

- 1) A Study of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) versus Placebo plus ADT in patients with metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC); ARCHES; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677896>; Zugriff am 16.3.2018
- 2) IQWiG: IQWiG – Berichte Nr. 605. Abirateronacetat (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäss § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A17-64. Version 1.0. Stand 13.03.2018
- 3) Deutsche Gesellschaft für Urologie: Konsultationsfassung. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. [http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostata\\_Langversion\\_0\\_5\\_0.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_0_5_0.pdf); Zugriff am 16.3.2018
- 4) Mettett N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU – ESGTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2018. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>; Zugriff am 22.3.2018
- 5) Ruof J, Flückiger O, Andre N. Early Benefit Assessments in Oncology in Germany: How can a clinically relevant endpoint not be relevant to patients. Drugs in R & D 2015; 15: 221-226
- 6) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence based recommendations from the EAPC. Lancet 2012; 13: e58-e68

### 5.3 Stellungnahme der vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.04.2018
Stellungnahme zu	Abirateronacetat (Zytiga®) neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)
Stellungnahme von	<i>Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.03.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Abirateronacetat (Zytiga®) von Janssen-Cilag GmbH veröffentlicht. Die Nutzenbewertung betrifft eine Erweiterung des Anwendungsgebietes des Wirkstoffs.</p> <p>Abirateronacetat im neuen Anwendungsgebiet ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA die konventionelle Androgendeprivation ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) festgelegt.</p> <p>Das IQWiG hat die Nutzenbewertung auf Grundlage der beiden Studien LATITUDE und STAMPEDE durchgeführt und sieht insgesamt einen <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>. Die Beurteilung ergibt sich dabei aus der Gesamtabwägung der positiven Effekte bei Mortalität, Morbidität (skelettbezogene Ereignisse und Schmerz) und Lebensqualität, denen negativer Effekte bei Nebenwirkungen (schwere unerwünschte Ereignisse</p>	

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[CTCAE Grad 3–4], inkl. spezifische schwere UE: Hypokaliämie, Alanin Aminotransferase, Aspartat Aminotransferase) gegenüberstanden. Dabei wurde der bestehende Vorteil im <b>Gesamtüberleben</b> vom IQWiG als „<b>erheblich</b>“ eingestuft, die Nachteile bei schweren unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3–4] dagegen lediglich als „gering“.</p>	
<p><b>Abwägungsentscheidung von positiven und negativen Effekten intransparent</b></p> <p>Das IQWiG kommt in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Gesamtabwägung aller berichteten positiven und negativen Effekte zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dabei stehen einer Vielzahl von positiven Effekten aus den Bereichen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, vereinzelt Nebenwirkungen gegenüber.</p> <p>Ein sachgerechtes Gesamturteil macht eine Aggregation der bestehenden Vor- und Nachteile notwendig, die dabei sinnvoll gewichtet werden müssen. Diese <b>Gewichtung</b> bzw. die entsprechende Abwägungsentscheidung des IQWiG bleibt in der Nutzenbewertung jedoch <b>intransparent</b>. Das IQWiG beschreibt lediglich:</p> <p><i>„In der zusammenfassenden Betrachtung verbleibt ein Beleg, ein Hinweis und Anhaltspunkte für positive Effekte von Abirateron in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Anhaltspunkte für negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Den positiven Effekten geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes stehen negative Effekte gleichen Ausmaßes gegenüber. Zum anderen liegen für 2 Schadenendpunkte keine verwertbaren Ergebnisse vor.“</i></p>	<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abirateronacetat 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.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Für die STAMPEDE-Studie liegen für mehrere zwar erhobene, aber nicht berichtete Endpunkte keine Ergebnisse vor. Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass diese das Gesamtergebnis maßgeblich negativ beeinflussen würden.</i></p> <p><i>Insgesamt gibt es für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.“</i></p> <p>Das IQWiG-Gesamturteil kommt damit unter Verdeckung der vorgenommenen Gewichtung von Vor- und Nachteilen zustande. Aufgrund dieser Intransparenz sind aus Sicht des vfa Zweifel darüber zulässig, ob die bestehenden Vor- und Nachteile tatsächlich sinnvoll gewichtet wurden, insbesondere da unklar ist, ob das IQWiG die Patientenperspektive dabei zureichend berücksichtigt hat. Zwar waren im Rahmen der Erstellung der Nutzenbewertung offenbar Patienten bzw. Patientenorganisationen eingebunden. Unklar bleibt dennoch, ob diese bei der Bestimmung des „Werts“ der Vor- und Nachteile für betroffene Patienten mitgewirkt haben.</p> <p>Nach Ansicht der vfa sollte der G-BA die bestehenden Vor- und Nachteile sinnvoll gewichten und dabei die Perspektive von (betroffenen) Patienten berücksichtigen. Zudem sollten die Einschätzungen der Ärzte berücksichtigt werden, die aufgrund ihrer klinischen Erfahrung den „Wert“ bestimmter Endpunkte für Patienten gut abschätzen können.</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 AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	05.04.2018
Stellungnahme zu	Abirateronacetat (Prostatakarzinom), Nr., 605, A17-64, Version: 1.0, Stand: 13.03.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern. Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt 59.620 Fälle pro Jahr (Stand 2013) (1). 2015 verstarben 13.900 Männer an einer bösartigen Neubildung der Prostata (2).</p> <p>Die Behandlung der Patienten mit Prostatakrebs ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Die meisten Prostatakarzinome sind klinisch hormonabhängig, da ihr Wachstum durch Androgene stimuliert wird. Daher ist die medikamentöse Androgenentzugstherapie (auch Androgendeprivationstherapie, ADT) eine häufig eingesetzte Therapie, vor allem bei Patienten mit lokal begrenztem/lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom. Sie erfolgt operativ (bilaterale Orchiektomie) oder medikamentös durch die Gabe von z. B. Gonadorelin(GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten sowie steroidal- bzw. nicht-steroidal-Androgenen und führt zu einer Herunterregulierung der Testosteronsekretion (3).</p> <p>Abirateronacetat (Zytiga®) wird in vivo zu Abirateron metabolisiert, welches die Androgenbiosynthese inhibiert. Dies erfolgt durch die selektive Hemmung des Enzyms Steroid-17<math>\alpha</math>-Hydroxylase/C17,20-Lyase (Cytochrom P450 17, CYP17), das in den Hoden, Nebennieren und im Prostata-Tumorgewebe exprimiert wird. CYP17 katalysiert die Umwandlung von Pregnenolon bzw. Progesteron in die Testosteron-Vorstufen Dehydroepiandrosteronacetat (DHEA) und Androstenedion. Die Hemmung von CYP17 führt zur Inhibition der Androgenbiosynthese und induziert zusätzlich eine erhöhte Produktion von Mineralokortikoiden in den Nebennieren. Abirateronacetat wird immer zusammen mit Prednison oder Prednisolon angewendet. Dabei supprimiert das Glukokortikosteroid die Ausschüttung des</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch auch die Inzidenz und die Schwere der mineralokortikoidalen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention verringert werden (4;5).</p> <p>Abirateronacetat wurde 2011 erstmalig in Europa zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient war (6). In dieser Indikation erfolgte die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Jahr 2011 und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschloss hierfür einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) (7).</p> <p>Im Jahr 2012 erfolgte eine Indikationserweiterung zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (8). Auch in dieser Indikation beschloss der G-BA 2013 einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zur ZVT (9).</p> <p>Im Jahr 2017 erfolgte die zweite Indikationserweiterung zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit ADT (4;5;10).</p> <p>Abirateronacetat ist damit aktuell zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Behandlung des neu diagnostizierten mHSPC bei erwachsenen Männern in Kombination mit ADT</li><li>• zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der</li></ul>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (4;5).</li></ul> <p>Die aktuelle Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat erfolgt in der Indikation Behandlung des neu diagnostizierten mHSPC bei erwachsenen Männern in Kombination mit ADT.</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. 12</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 36–37</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Die Fragestellung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon und in Kombination mit einer ADT im Vergleich zur ZVT bei erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem mHSPC anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abirateronacetat</p> <table border="1" data-bbox="315 930 1263 1158"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 930 450 999">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 930 792 999">Indikation</th> <th data-bbox="792 930 1263 999">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 999 450 1158">1</td> <td data-bbox="450 999 792 1158">Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)</td> <td data-bbox="792 999 1263 1158"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)<sup>b</sup></li> <li>• ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten  ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon;  LHRH: luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	1	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)<sup>b</sup></li> <li>• ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)</li> </ul>	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>						
1	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)<sup>b</sup></li> <li>• ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)</li> </ul>						
<p>IQWiG Dossier- bewertung,</p>	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT und wählt gemäß § 6</p>	<p>Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Option der konventionellen</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. 12 Dossier pU, Modul 4A, S. 20</p>	<p>Absatz 2a AM-NutzenV hierfür die konventionelle ADT aus (Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon(LHRH)-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die ZVT des G-BA nachvollziehbar. Die derzeitige Datenlage deutet allerdings darauf hin, dass auch Docetaxel in dieser Situation eine Option wäre (11).</p> <p>Für einen Teil der Patienten kommt eine primäre Docetaxel-Chemotherapie kombiniert mit ADT infrage: Nachdem zwei RCT bei Hochrisikopatienten in Erstlinientherapie für die Kombination Docetaxel/ADT gegenüber alleiniger ADT einen relevanten und signifikanten Überlebensvorteil zeigten (12;13), wurde diese Kombination zu einer Standardtherapie für geeignete Patienten, obwohl Docetaxel bisher für die Primärtherapie des mHSPC nicht zugelassen ist. Nach einer Metaanalyse von drei RCT (CHAARTED (14), GETUG-AFU 15 (15) und STAMPEDE (16)) führt die Gabe von Docetaxel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (Staging: M1) zusätzlich zur ADT zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) nach vier Jahren von 40 % auf 49 % (Hazard Ratio (HR) 0,77; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,68–0,87) (17).</p> <p>Die AkdÄ erkennt an, dass Docetaxel für die Indikation der primären Hochrisiko-Prostatakarzinome nicht zugelassen ist und somit formal als ZVT nicht möglich wäre. In einer aktuellen, allerdings noch nicht rechtskräftigen Entscheidung beschloss der G-BA jedoch, die primäre Docetaxel/ADT-Therapie im Rahmen einer verbindlichen Regelung für den Off-Label-Use von Docetaxel für Patienten mit uneingeschränktem Allgemeinzustand im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung nach § 35c Abs. 1 SGB V zu erlauben (18).</p> <p>Es gibt bisher keinen direkten Vergleich zwischen Docetaxel/ADT und Abirateronacetat/ADT. Auch waren die Ergebnisse zur Docetaxel-ADT-Kombination bei Beginn der Rekrutierung für die vorliegenden</p>	<p>Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon ergänzt. Hiermit wird sowohl dem Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 16. März 2018 als auch den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>LATITUDE- und STAMPEDE-Studien noch nicht bekannt, da sie erst auf dem ASCO-Kongress 2014 vorgestellt wurden (19).</p> <p>Somit war aus Sicht der AkdÄ die Auswahl von ADT als ZVT zum Zeitpunkt der Studiendurchführung angemessen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 13 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 96 ff.</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pU reicht für die Nutzenbewertung zwei RCT ein: die LATITUDE-Studie und die STAMPEDE-Studie.</p> <p><b>LATITUDE-Studie</b></p> <p>Die LATITUDE-Studie ist eine vom pU gesponserte, noch laufende Studie, die als Basis für die Zulassungserweiterung von Abirateronacetat beim neu diagnostizierten mHSPC in Kombination mit ADT diente.</p> <p>Die LATITUDE-Studie ist eine multizentrische, doppelblinde RCT, in die erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC eingeschlossen wurden und entweder Abirateronacetat + Prednison + ADT (n = 597) oder Placebo + ADT (n = 602) bekamen. Die Behandlung erfolgte prädefiniert bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod, Nichteinhaltung der Dosierung, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes. Als primäre Endpunkte wurden das OS und das radiografische progressionsfreie Überleben („radiographic progression-free survival“, rPFS) erhoben sowie als sekundäre Endpunkte die symptomatische lokale Progression, skelettbezogene Ereignisse, Gesundheitszustand, Schmerz (Opiatgebrauch), Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) (20).</p> <p><b>STAMPEDE-Studie (Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy)</b></p> <p>Die STAMPEDE-Studie ist eine Studie Dritter (Sponsor: Medical Research Council, MRC), die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen auch vom pU finanziell unterstützt wurde und in die der pU</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>inhaltlich beratend tätig war.</p> <p>Die STAMPEDE-Studie ist eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom, die eine langfristige ADT beginnen, zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstofftherapien ergänzend zur ADT. Eingeschlossen werden Patienten mit neu diagnostiziertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten; Patienten mit Hochrisiko-, lokal fortgeschrittenem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom, die mit Radiotherapie behandelt werden sollten, oder mit Radiotherapie oder Operation vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom (16).</p> <p>Begonnen wurde die STAMPEDE-Studie im Jahr 2005 mit insgesamt sechs Studienarmen, mittlerweile sind es elf (21). Im Arm A wird die alleinige ADT untersucht; die weiteren Arme B bis L untersuchen verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bestehend aus beispielsweise Zoledronsäure, Docetaxel, Celecoxib oder Metformin.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich der Vergleich zwischen dem Studienarm G (Abirateronacetat-Prednison-ADT) und dem Studienarm A (ADT) relevant. Von November 2011 bis Januar 2014 wurden 1917 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden parallelen Studienarme randomisiert: 960 Patienten im Abirateronacetat-Arm und 957 Patienten im ADT-Arm. Die Randomisierung ist damit abgeschlossen, die Behandlung und Beobachtung der Patienten in diesen Studienarmen dauert noch an. Als primäre Endpunkte werden das OS und das Überleben ohne Therapieversagen („failure-free survival“, FFS) erhoben, als sekundäre Endpunkte u. a. das progressionsfreie Überleben („progression-free survival“, PFS), skelettbezogene Ereignisse, Lymphknotenprogression, Fernmetastasen, Gesundheitszustand, Fatigue, Schmerzsymptomatik,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 432 271 544">IQWiG Dossier- bewertung, S. 20</p> <p data-bbox="147 571 271 651">Dossier pU, Modul 4A, S. 106 ff.</p> <p data-bbox="147 874 271 954">Dossier pU, Modul 4A, S. 79 ff.</p> <p data-bbox="147 1209 271 1321">IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p data-bbox="315 379 913 411">gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.</p> <p data-bbox="315 432 1267 663">Für die vorliegende Nutzenbewertung legte der pU die Daten einer Teilpopulation der STAMPEDE-Studie vor, die gemäß der Zulassungsvoraussetzung von Abirateronacetat nur die Daten der Patienten mit neu diagnostiziertem HSPC und Fernmetastasen beinhaltet. Diese Teilpopulation umfasst 500 Patienten des Abirateronacetat-Prednison-ADT-Arms (Arm G) und 502 Patienten des ADT-Arms (Arm A) der STAMPEDE-Studie.</p> <p data-bbox="315 684 1200 748">Beide Studien – LATITUDE und STAMPEDE – vergleichen 1000 mg Abirateronacetat + 5 mg Prednison mit einer ADT.</p> <p data-bbox="315 769 1267 1000">Außerdem wird vom pU eine publizierte Metaanalyse (22) berücksichtigt, die die Daten beider Studien zusammengefasst hat: die Daten aus der LATITUDE-Studie und die Daten der Subpopulation der Patienten mit Fernmetastasierung aus der STAMPEDE-Studie. Dabei werden die Ergebnisse zu den primären Endpunkten OS und PFS einbezogen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Einfluss UE, Alter und Krankheitsschwere auf das OS untersuchen.</p> <p data-bbox="315 1021 1267 1117">Aus Sicht des pU ist die Methodik der Metaanalyse akzeptabel. Aufgrund von fehlenden Angaben zu der verwendeten Gewichtungsmethode führt der pU im vorgelegten Dossier die neu berechneten Ergebnisse auf.</p> <p data-bbox="315 1137 1267 1335">Das IQWiG hat die Ergebnisse der LATITUDE- und der relevanten Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie in der Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Im Falle maßgeblicher Heterogenität der Ergebnisse wurde jedoch primär die LATITUDE-Studie für Aussagen zum Nutzen herangezogen, da die Patientenpopulation der LATITUDE-Studie als der Zielpopulation ähnlicher eingestuft wurde.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Kritik am Studiendesign</u></b></p> <p>Das IQWiG weist auf die unterschiedlichen Definitionen der Kriterien für „Hochrisiko“ in der LATITUDE- und der STAMPEDE-Studie hin. Aus seiner Sicht sind diese in der LATITUDE-Studie adäquater – Gleason-Score <math>\geq 8</math> im Primärtumor, <math>\geq 3</math> Knochenmetastasen und viszerale Metastasen – und die Ergebnisse der LATITUDE-Studie damit aussagekräftiger. In der LATITUDE-Studie wiesen bei der Randomisierung mehr Patienten einen Gleason-Score von 8–10 als in der STAMPEDE-Studie auf (98 % vs. 74 %) sowie mehr Patienten Knochenmetastasen (99 % vs. 88 %).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist diese Annahme nur bedingt nachvollziehbar: „Hochrisiko“ ist weder in der Fachinformation zu Abirateronacetat noch in der Literatur oder der aktualisierten S3-Leitlinie (Konsultationsfassung 9/2017) konkreter definiert (3). Dagegen spricht auch, dass in der LATITUDE-Studie der Gleason-Score, der Status der viszeralen Metastasen (Anzahl und Lokalisation) und die Zahl der Knochenmetastasen in den Sensitivitätsanalysen keinen Einfluss auf das OS und das PFS hatten. In der STAMPEDE-Studie hatte der Gleason-Score keinen Einfluss auf das OS und das FFS (16). Es muss aber berücksichtigt werden, dass das Patientenkollektiv der STAMPEDE-Studie weniger genau charakterisiert ist als das der LATITUDE-Studie und sich zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (bzw. der Randomisierung) auch offenbar in einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium befand. In der LATITUDE-Studie wiesen bei der Randomisierung mehr Patienten einen Gleason-Score von 8–10 auf als in der STAMPEDE-Studie (98 % vs. 74 %) und auch mehr Patienten hatten Knochenmetastasen (99 % vs. 88 %) (16;20).</p> <p>Insgesamt erscheint aus Sicht der AkdÄ eine gepoolte Auswertung der beiden Studien (bzw. der relevanten Teilpopulationen) gerechtfertigt, soweit Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus beiden Studien vorliegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ bezweifelt allerdings, ob die Folgebehandlung nach Erkrankungsprogression in diesen Studien angemessen ist. In beiden Studien war die Zahl der Patienten im Kontrollarm, die bei Progression der Erkrankung eine lebensverlängernde Therapie erhielten, geringer als dies für eine optimale Therapiedurchführung zu fordern wäre. Diese Zweifel wurden bereits auch von anderen Autoren geäußert (23;24).</p> <p>In der LATITUDE-Studie erhielten 125 Patienten im Abirateronacetat-Arm sowie 246 Patienten im ADT-Kontrollarm nach Progression der Erkrankung mindestens eine der lebensverlängernden Folgetherapien (Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel, Cabazitaxel oder Radium-223). Die niedrigere Zahl im Abirateronacetat-Arm dürfte durch das längere PFS beeinflusst worden sein. Jedenfalls haben nur 69 % (246/354) der Patienten des Kontrollarms sowie 52 % im Abirateronacetat-Arm (125/239) nach Progress eine der etablierten lebensverlängernden Therapien erhalten. Berücksichtigt man alle Patienten, die die Studie abgebrochen hatten und die für eine lebensverlängernde Folgetherapie geeignet waren (314 im Abirateronacetat-Arm bzw. 469 im ADT-Arm), dann waren es nur 40 % im Abirateronacetat-Arm (125/314) beziehungsweise nur 52 % im ADT-Arm, die eine etablierte lebensverlängernde Folgetherapie erhalten haben (25). Die Rate der Patienten mit Folgetherapie ist im Abirateronacetat-Arm niedriger. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass diese Patienten mit Abirateronacetat bereits eine lebensverlängernde Folgebehandlung erhalten haben. Auch wurde bei den Patienten aus der ADT-Gruppe erst nach im Median 21,6 Monaten eine Folgetherapie eingeleitet, obwohl bereits nach im Median 7,4 Monaten eine PSA-Progression und nach im Median 14,8 Monaten eine radiographische Progression vorlag (25). Daher ist eine Unterbehandlung insbesondere im ADT-Arm der LATITUDE-Studie nicht auszuschließen. Dies macht aus Sicht der AkdÄ das Ausmaß des Überlebensvorteils – und damit auch des Zusatznutzens – von Abirateronacetat nicht sicher quantifizierbar.</p>	<p>Anmerkungen zur Einschätzung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ und zum Studiendesign im Rahmen der Anmerkung zum Gesamtfazit weiter unten.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Patienten der STAMPEDE-Studie wird im „Supplementary Appendix“ (Table S3) eine lebensverlängernde Folgetherapie nach Progression bei 58 % der Patienten im Kontrollarm sowie bei 53 % der Patienten im Abirateronacetat-Arm berichtet (26). Als Antwort auf die Kritik von de Bono (23) geben die Autoren aber an, dass 74 % der Patienten im ADT-Arm, die an Prostatakrebs verstorben sind, mindestens eine dieser Therapien erhalten hätten. Genauere Angaben machen die Autoren nicht und führen dies auf eine erschwerte Datensammlung zurück (27). Auch wenn diese Zahlen nicht direkt miteinander vergleichbar sind, da sie sich auf unterschiedliche Patientengrundgesamtheiten beziehen, ist die Angemessenheit der lebensverlängernden Folgetherapie in der STAMPEDE-Studie aus Sicht der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt möglicherweise nicht gegeben oder aber zumindest nicht sicher beurteilbar.</p> <p>Die Rate der Patienten mit Folgetherapie ist auch in dieser Studie im Abirateronacetat-Arm niedriger als im Kontrollarm. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass diese Patienten mit Abirateronacetat bereits eine medikamentöse Therapie erhalten haben, für die in klinischen Studien ein Überlebensvorteil gegenüber dem Vergleichsarm gezeigt werden konnte. Des Weiteren war in der STAMPEDE-Studie im Abirateronacetat-Arm nach radiologischer Progression die Fortführung der Therapie mit Abirateronacetat erlaubt, bis auch eine PSA-Progression und eine klinische Progression auftraten.</p> <p>Die problematische Durchführung der Folgetherapie schwächt aus Sicht der AkdÄ den Effekt ab bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS vor allem in den Kontrollarmen, da in den Abirateronacetat-Armen bereits eine der fünf lebensverlängernden Therapien angewandt wurde. Dies macht eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der vorgelegten Daten unmöglich.</p> <p>In der LATITUDE-Studie wurden Endpunkte zur Morbidität nur bis zu 30 Tage nach Behandlungsende erfasst, Endpunkte zur Mortalität bis 12</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. 63</p>	<p>Monate nach Behandlungsende. Aus Sicht der AkdÄ sind die Ereignisraten hierzu deshalb nur eingeschränkt interpretierbar. Für (die vom MRC initiierte und vorwiegend aus öffentlichen Geldern finanzierte) STAMPEDE-Studie lagen nicht für alle in die Bewertung eingehenden Endpunkte Daten vor. Der pU begründet dies damit, dass er sich nur auf die öffentlich publizierten Daten stützen konnte. Das IQWiG moniert – aus Sicht der AkdÄ zu Recht –, dass das nicht recht nachvollziehbar sei: „...hat der pU das Design des Abirateronvergleichs in der STAMPEDE-Studie genehmigt, sich während der Studie an Diskussionen über den Verlauf der Studie beteiligt und die Studie finanziell unterstützt. Ferner war der pU an der Erstellung der Vollpublikation und zugehörigen Metaanalyse beteiligt. Es ist daher etwas unverständlich, warum der pU zur Erstellung seines Dossiers den Studienbericht für den Vergleich von Abirateron-P-ADT mit ADT oder zumindest die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten für die M1-Patientenpopulation nicht angefragt hat.“</p> <p>Der pU war durchaus in die Durchführung der STAMPEDE-Studie involviert. Dass ihm daher ein Zugriff auf weitere Daten nicht möglich gewesen sein soll, erscheint aus Sicht der AkdÄ weder plausibel noch glaubhaft.</p>	<p>Bei der STAMPEDE-Studie handelt es sich um eine Studie Dritter – einer Investigator-initiierten Studie – die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen vom pharmazeutischen Unternehmer finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist. Die Bewertung dieser Studie erfolgt auf Grundlage der publizierten Informationen zu dieser Studie. Diese umfassen die Ergebnisse zu drei Endpunkten (Mortalität, progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse), womit die Ergebnisse zu weiteren, in der STAMPEDE-Studie erhobenen Endpunkten, insbesondere auch solchen zu Nebenwirkungen, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vorliegen.</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. 31 ff.	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Das IQWiG zieht für die Dossierbewertung folgende Endpunkte heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> </li> <li>• Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ symptomatische lokale Krankheitsprogression</li> <li>○ skelettbezogene Ereignisse</li> <li>○ Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des Fragebogens EQ-5D)</li> <li>○ Schmerz (erhoben anhand des Fragebogens BPI-SF in der LATITUDE-Studie und der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der STAMPEDE-Studie)</li> <li>○ Fatigue (erhoben anhand des Fragebogens Brief Fatigue Inventory [BFI] in der LATITUDE-Studie und der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der STAMPEDE-Studie)</li> <li>○ weitere Endpunkte zur Symptomatik (erhoben anhand der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -PR25)</li> </ul> </li> <li>• gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Fragebogen Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate [FACT-P] und EORTC QLQ-C30)</li> <li>• Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>○ schwere UE (CTCAE Grad 3–4)</li> <li>○ Abbruch wegen UE</li> </ul> </li> </ul>	

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. 47 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 65</p>	<p>○ gegebenenfalls weitere spezifische UE</p> <p>Abweichend davon zieht der pU weitere Endpunkte insbesondere zu Morbidität und Verträglichkeit heran und beschreibt ausführlich ihre Patientenrelevanz.</p> <p>Das IQWiG schließt folgende vom pU ausgewählte Endpunkte nicht in die Bewertung ein, weil sie als nicht patientenrelevant eingestuft werden oder durch andere Endpunkte bereits ausreichend abgebildet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod (LATITUDE) bzw. Tod durch Prostatakarzinom (STAMPEDE)</li> <li>• FFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen, wobei ein Therapieversagen ein biochemisches Therapieversagen, eine Krankheitsprogression oder der Tod durch Prostatakarzinom sein kann (nur in der STAMPEDE-Studie erhoben)</li> <li>• schwere Schmerzen (Opiatgebrauch), operationalisiert als Zeit bis zum ersten Opiatgebrauch oder bis zur Erhöhung der Dosis oder Einnahmehäufigkeit einer bestehenden Opiattherapie für mindestens drei Wochen (oral) oder sieben Tage (parenteral) (nur in der LATITUDE-Studie erhoben)</li> <li>• Gesamtrate UE</li> <li>• Gesamtrate UE, die zum Tod führen</li> <li>• Gesamtrate UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen</li> <li>• Gesamtrate UE, die zur Hospitalisierung führen</li> </ul> <p>Bezüglich der Auswahl der spezifischen UE weicht das IQWiG von der Auswahl des pU ab. Das IQWiG wählt die spezifischen UE aus anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis 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>Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Des Weiteren werden auch spezifische UE berücksichtigt, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.</p> <p>Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu. Allerdings ist aus Sicht der AkdÄ die klinische Relevanz der ausgewählten spezifischen UE wie Hypokaliämie und Anstieg der Transaminasen nicht nachvollziehbar.</p>																									
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 65 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 116 ff.</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mortalität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" data-bbox="315 799 1263 1118"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>169 (28,3)</td> <td>602</td> <td>237 (39,4)</td> <td>0,62 (0,51–0,76) p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td>500</td> <td>150 (30,0)</td> <td>502</td> <td>218 (56,0)</td> <td>0,61 (0,49–0,75) p = 0,001</td> </tr> <tr> <td><b>Gesamt</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td><b>0,62 (0,53–0,71)</b> <b>p &lt; 0,001</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p> <p>Die mediane Überlebenszeit wurde unter Abirateronacetat in beiden Studien nicht erreicht (LATITUDE: Kontrollarm 34,7 Monate; STAMPEDE: Kontrollarm 48 Monate). Todesfälle ereigneten sich in den Kontrollarmen numerisch häufiger (LATITUDE: 28,3 % vs. 30,0 %; STAMPEDE: 39,4 % vs. 56,0 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Morbidität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ symptomatische lokale Krankheitsprogression</li> </ul> </li> </ul>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	169 (28,3)	602	237 (39,4)	0,62 (0,51–0,76) p < 0,001	STAMPEDE	500	150 (30,0)	502	218 (56,0)	0,61 (0,49–0,75) p = 0,001	<b>Gesamt</b>					<b>0,62 (0,53–0,71)</b> <b>p &lt; 0,001</b>	
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																					
LATITUDE	597	169 (28,3)	602	237 (39,4)	0,62 (0,51–0,76) p < 0,001																					
STAMPEDE	500	150 (30,0)	502	218 (56,0)	0,61 (0,49–0,75) p = 0,001																					
<b>Gesamt</b>					<b>0,62 (0,53–0,71)</b> <b>p &lt; 0,001</b>																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	
	LATITUDE	597	33 (5,5)	602	37 (6,1)	0,67 (0,42–1,08) p = 0,101	
	STAMPEDE	nicht erhoben					
	AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall						
	○ skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt) (eine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität nicht möglich)						
	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	
	LATITUDE	597	98 (16,4)	602	125 (20,8)	0,70 (0,54–0,92) p = 0,009	
	STAMPEDE	500	102 (20,4)	502	184 (36,7)	0,45 (0,36–0,58)	
	AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall						
	Die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts skelettbezogene Ereignisse in der LATITUDE-Studie:						
	Endpunkt	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	
	klinische oder pathologische Frakturen	597	28 (4,7)	602	25 (4,2)	1,19 (0,67–2,11) p = 0,545	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rückenmarkskompression	597	22 (3,7)	602	24 (4,0)	0,84 (0,47–1,50) p = 0,562	
	palliative Bestrahlung am Knochen	597	67 (11,2)	602	99 (16,4)	0,60 (0,44–0,82) p = 0,001	
	chirurgische Eingriffe am Knochen	597	4 (0,7)	602	5 (0,8)	0,74 (0,2–2,77) p = 0,656	
	AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall						
	o Gesundheitszustand						
	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte						
	LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004	
	STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
	LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004	
	STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					
	AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall						
	o Schmerz						
	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	
	<i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</i>						
	LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94)	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet						
<i>Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)</i>							
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben						
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet						
AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall							
<p>○ Fatigue</p>							
Studie	n	AA + P + ADT Änderung zum Datenschnitt Mittelwert	n	ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)	AA+ P + ADT vs. ADT Mittelwertdifferenz (95 % CI)		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																															
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>(SD)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td colspan="5">keine verwertbaren Daten</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>562</td> <td>–0,25 (0,07)</td> <td>574</td> <td>0,09 (0,07)</td> <td>–0,34 (–0,52; –0,15) p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4a-f)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>562</td> <td>–0,12 (0,06)</td> <td>574</td> <td>0,16 (0,06)</td> <td>–0,28 (–0,43; –0,12) p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td colspan="6">AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall</td> </tr> <tr> <td colspan="6"> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weitere Endpunkte zur Symptomatik:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>LATITUDE-Studie: Endpunkt nicht erhoben.</li> <li>STAMPEDE-Studie: Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet.</li> </ul> </li> <li>● gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td></td> <td>Studie</td> <td>n</td> <td>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</td> <td>n</td> <td>ADT* Patienten mit Ereignis (%)  AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</td> </tr> </table>			(SD)				<i>Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)</i>						LATITUDE	keine verwertbaren Daten					STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)</i>						LATITUDE	562	–0,25 (0,07)	574	0,09 (0,07)	–0,34 (–0,52; –0,15) p < 0,001	STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4a-f)</i>						LATITUDE	562	–0,12 (0,06)	574	0,16 (0,06)	–0,28 (–0,43; –0,12) p < 0,001	STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</i>						LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben					STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall						<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weitere Endpunkte zur Symptomatik:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>LATITUDE-Studie: Endpunkt nicht erhoben.</li> <li>STAMPEDE-Studie: Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet.</li> </ul> </li> <li>● gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul>							Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)  AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)
		(SD)																																																																																															
<i>Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)</i>																																																																																																	
LATITUDE	keine verwertbaren Daten																																																																																																
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																																
<i>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)</i>																																																																																																	
LATITUDE	562	–0,25 (0,07)	574	0,09 (0,07)	–0,34 (–0,52; –0,15) p < 0,001																																																																																												
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																																
<i>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4a-f)</i>																																																																																																	
LATITUDE	562	–0,12 (0,06)	574	0,16 (0,06)	–0,28 (–0,43; –0,12) p < 0,001																																																																																												
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																																
<i>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</i>																																																																																																	
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																																
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																																																																
AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall																																																																																																	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weitere Endpunkte zur Symptomatik:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>LATITUDE-Studie: Endpunkt nicht erhoben.</li> <li>STAMPEDE-Studie: Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet.</li> </ul> </li> <li>● gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul>																																																																																																	
	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)  AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																																																																												

  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)</i>					
	LATITUDE					
	Gesamtscore, Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte	597	347 (58,1)	602	369 (61,3)	0,85 (0,74–0,99) p = 0,035
	PCS, Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	597	375 (62,8)	602	404 (67,1)	0,81 (0,70–0,93) p = 0,003
	physisches Wohlbefinden, Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	597	343 (57,5)	602	385 (64,0)	0,75 (0,65–0,87) p < 0,001
	soziales Wohlbefinden, Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	597	394 (66,0)	602	376 (62,5)	1,06 (0,92–0,94) p = 0,394
	emotionales Wohlbefinden, Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	597	325 (54,4)	602	323 (53,7)	0,92 (0,79–1,08) p = 0,311
	funktionales Wohlbefinden, Verschlechterung um $\geq 3$ Punkte	597	385 (64,5)	602	393 (65,8)	0,89 (0,78–1,03) p = 0,117
	STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</i>					
	LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
	STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
	AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 12</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 36–37</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p>In der STAMPEDE-Studie finden sich keine Angaben zu SUE und Abbruch wegen UE. In der LATITUDE-Studie wurden Endpunkte zu UE nur bis zu 30 Tage nach Behandlungsende erfasst. Daher sind Ereignisraten hierzu aus Sicht der AkdÄ nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SUE</li> </ul> <table border="1" data-bbox="315 738 1263 911"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>165 (27,6)</td> <td>602</td> <td>146 (24,3)</td> <td>0,85 (0,68–1,07) p = 0,169</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">keine Angaben</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schwere UE (CTCAE Grad 3–4)</li> </ul> <table border="1" data-bbox="315 1090 1263 1262"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>374 (62,6)</td> <td>602</td> <td>287 (47,7)</td> <td>1,26 (1,08–1,48) p = 0,003</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">keine Angaben</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	165 (27,6)	602	146 (24,3)	0,85 (0,68–1,07) p = 0,169	STAMPEDE	keine Angaben					Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	374 (62,6)	602	287 (47,7)	1,26 (1,08–1,48) p = 0,003	STAMPEDE	keine Angaben					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																	
LATITUDE	597	165 (27,6)	602	146 (24,3)	0,85 (0,68–1,07) p = 0,169																																	
STAMPEDE	keine Angaben																																					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																	
LATITUDE	597	374 (62,6)	602	287 (47,7)	1,26 (1,08–1,48) p = 0,003																																	
STAMPEDE	keine Angaben																																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<p>○ Therapieabbruch wegen UE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT RR (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>73 (12,2)</td> <td>602</td> <td>61 (10,1)</td> <td>1,21 (0,88–1,66) p = 0,272</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">keine Angaben</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; RR: Relatives Risiko; CI: Konfidenzintervall</p> <p>○ weitere spezifische UE: LATITUDE-Studie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>spezifische UE</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ödeme/Flüssigkeitsretention</td> <td>597</td> <td>74 (12,4)</td> <td>602</td> <td>68(11,3)</td> <td>0,96 (0,69–1,33) p = 0,783</td> </tr> <tr> <td>Herzinsuffizienz</td> <td colspan="5">keine verwertbaren Daten</td> </tr> <tr> <td>Ischämische Herzerkrankung</td> <td colspan="5">keine verwertbaren Daten</td> </tr> <tr> <td>Hypokaliämie</td> <td>597</td> <td>62 (10,4)</td> <td>602</td> <td>8 (1,3)</td> <td>6,32 (3,02–13,21) p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>ALT erhöht (CTCAE Grad 3–4)</td> <td>597</td> <td>33 (5,5)</td> <td>602</td> <td>8 (1,3)</td> <td>3,99 (1,84–8,65) p &lt; 0,001</td> </tr> <tr> <td>AST erhöht (CTCAE Grad 3–4)</td> <td>597</td> <td>26 (4,4)</td> <td>602</td> <td>9 (1,5)</td> <td>2,72 (1,27–5,80) p = 0,010</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT RR (95 % CI)	LATITUDE	597	73 (12,2)	602	61 (10,1)	1,21 (0,88–1,66) p = 0,272	STAMPEDE	keine Angaben					spezifische UE	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	Ödeme/Flüssigkeitsretention	597	74 (12,4)	602	68(11,3)	0,96 (0,69–1,33) p = 0,783	Herzinsuffizienz	keine verwertbaren Daten					Ischämische Herzerkrankung	keine verwertbaren Daten					Hypokaliämie	597	62 (10,4)	602	8 (1,3)	6,32 (3,02–13,21) p < 0,001	ALT erhöht (CTCAE Grad 3–4)	597	33 (5,5)	602	8 (1,3)	3,99 (1,84–8,65) p < 0,001	AST erhöht (CTCAE Grad 3–4)	597	26 (4,4)	602	9 (1,5)	2,72 (1,27–5,80) p = 0,010	
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT RR (95 % CI)																																																									
LATITUDE	597	73 (12,2)	602	61 (10,1)	1,21 (0,88–1,66) p = 0,272																																																									
STAMPEDE	keine Angaben																																																													
spezifische UE	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																																									
Ödeme/Flüssigkeitsretention	597	74 (12,4)	602	68(11,3)	0,96 (0,69–1,33) p = 0,783																																																									
Herzinsuffizienz	keine verwertbaren Daten																																																													
Ischämische Herzerkrankung	keine verwertbaren Daten																																																													
Hypokaliämie	597	62 (10,4)	602	8 (1,3)	6,32 (3,02–13,21) p < 0,001																																																									
ALT erhöht (CTCAE Grad 3–4)	597	33 (5,5)	602	8 (1,3)	3,99 (1,84–8,65) p < 0,001																																																									
AST erhöht (CTCAE Grad 3–4)	597	26 (4,4)	602	9 (1,5)	2,72 (1,27–5,80) p = 0,010																																																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Beim metastasierten Prostatakarzinom gilt heute die ADT als Basistherapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung und wird deshalb kontinuierlich verabreicht. Zusätzlich stehen weitere medikamentöse (Abirateron, Enzalutamid, Docetaxel, Cabazitaxel) bzw. nuklearmedizinische (Radium-223-dichlorid) Therapien zur Kombination mit der ADT zur Verfügung). Die Patienten werden in der Regel bei behandlungsbedürftiger Progression ihrer Erkrankung sequenziell mit diesen Therapieoptionen behandelt. Hierdurch kann oft eine langfristige Krankheits- und Symptomkontrolle erreicht werden (24). Eine alleinige ADT trotz klinischer Progression bei Hochrisikopatienten weiterzuführen, ist aus Sicht der AkdÄ nur bei klinisch eindeutigen Kontraindikationen gegen eine Kombinationsbehandlung akzeptabel. Für die Patienten im ADT-Arm sahen die LATITUDE- und die STAMPEDE-Studienprotokolle aber keine obligate Therapieeskalation vor – sei es mit Abirateronacetat, mit Enzalutamid oder mit Docetaxel – und die Entscheidung darüber wurde den behandelnden Ärzten freigestellt. In der LATITUDE-Studie wurde ein Crossover erst einen Monat nach letzter Rekrutierung „erlaubt“ („...trial be unblinded to allow crossover ...“) (20).</p> <p>In den LATITUDE-und der STAMPEDE-Studien haben die Patienten im Abirateronacetat-Arm bereits eine zusätzliche Therapie erhalten. Inwieweit dieser frühe Einsatz eine Lebensverlängerung bewirkt, kann nur sicher beurteilt werden, wenn die Patienten im Kontrollarm bei Progression umgehend eine der o. g. lebensverlängernden Therapien erhielten. Dies ist zumindest in der LATITUDE-Studie nicht angemessen erfolgt und in der STAMPEDE-Studie besteht diesbezüglich erhebliche Unsicherheit.</p> <p>Ein Zusatznutzen für Abirateronacetat lässt sich mit ausreichender Sicherheit ableiten. Dafür spricht, dass die beiden in die Betrachtung aufgenommenen RCT zu ähnlichen Ergebnissen führen, obwohl in der Durchführung erhebliche Unterschiede bestanden.</p>	<p>Die Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie LATITUDE und der randomisierten, offenen, mehrarmigen, mehrstufigen Plattformstudie STAMPEDE, in denen Abirateronacetat mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (konventionelle Androgendeprivation) verglichen wurde. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Fällen als niedrig bewertet.</p> <p>Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien als niedrig eingestuft. In den Ergebnissen zum Gesamtüberleben zeigt sich, dass mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Überlebensdauer im Vergleich zu alleiniger Androgenentzugstherapie erzielt 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>Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verbesserung des Gesamtüberlebens in beiden Studien überschätzt wurde, da in beiden Studien die Daten zu den Folgetherapien bei Progression unvollständig sind. Es ist definitiv aber davon auszugehen, dass angesichts heutiger Therapiestandards zu wenige Patienten unmittelbar bei behandlungsbedürftiger Progression eine wirksame Zweitlinientherapie mit nachgewiesener lebensverlängernder Wirksamkeit erhalten haben. Der Vorteil für den Endpunkt OS bei einer derartigen, dem medizinischen Standard entsprechenden Nutzung der Therapieoptionen für die Zweitlinientherapie wäre vermutlich kleiner ausgefallen. Die Verbesserung einiger anderer patientenrelevanter Endpunkte stützt zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen, ist aber klinisch aus Sicht der AkdÄ eher als gering einzuschätzen. Die in beiden Studien im experimentellen Arm beobachteten zusätzlichen SUE sind als nicht schwerwiegend einzustufen.</p> <p>Eine weitere wichtige Einschränkung für die klinische Praxis besteht darin, dass für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom in Hochrisikosituation – zumindest für Patienten in gutem körperlichem Zustand – die alleinige ADT nicht mehr den anerkannten Standard in der Erstlinientherapie darstellt, sondern ADT in Kombination mit Docetaxel als relevante Alternative diskutiert werden muss (3;11).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein Beleg aufgrund der fast identischen (HR 0,62 und 0,61) Mortalitätsreduktion und der zumindest ähnlichen (HR 0,70 und 0,45) Reduktion symptomatischer Skelett Ereignisse in beiden Studien (LATITUDE und STAMPEDE).</p> <p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt „Reduktion der Skelett Ereignisse“ keinen Beleg, sondern nur einen Hinweis für einen Zusatznutzen. Als Grund dafür wird die Erfassung der Skelett Ereignisse bis zu nur 30 Tage nach Behandlungsende in der LATITUDE-Studie (fortlaufend in der STAMPEDE-Studie) angegeben, die eine Ergebnisunsicherheit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bedingen. Die deutlichere Reduktion der Skelett Ereignisse in der STAMPEDE-Studie (HR 0,45) könnte aber aus Sicht der AkdÄ darauf hinweisen, dass durch die verkürzte Nachbeobachtung der Effekt auf diese Ereignisse in der LATITUDE-Studie unterschätzt ist.</p> <p>Die AkdÄ stuft das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein. Dies ist bedingt durch die Unsicherheit bezüglich des Effekts auf die Mortalität (OS). Die vorgelegten Studiendaten lassen eine genaue Quantifizierung der mit Abirateronacetat erreichten Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens im Vergleich zur ZVT und damit auch des Zusatznutzens nicht zu.</p> <p>Den nicht sicher quantifizierbaren Effekten bezüglich der Mortalität, Morbidität (symptomatische Skelett Ereignisse, Schmerzen) und der Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität steht auf der Schadensseite gegenüber der höhere Schaden – in erster Linie durch das vermehrte Auftreten von Hypokaliämie und Anstieg der Transaminasen, deren klinische Relevanz jedoch unklar bleibt. In der STAMPEDE-Studie wird zudem über eine zumindest numerische Zunahme von Hypertonie (5 % vs. 1 %) und Atembeschwerden (5 % vs. 2 %) unter Abirateron- acetat berichtet. Diese insgesamt eher geringe Zunahme an Nebenwirkungen unter Abirateronacetat hebt aus Sicht der AkdÄ jedoch die positiven Effekte nicht auf.</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Abirateronacetat bei neu diagnostiziertem mHSPC bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie im Vergleich zur ZVT ein Beleg für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile) (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, Stand: November 2016.
2. Statistisches Bundesamt: die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html;jsessionid=2588714B14976882826CD8F58CD64FFA.InternetLive2>. Letzter Zugriff: 26. März 2018.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Konsultationsfassung - Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/043-022OL.html> AWMF-Register-Nummer: 043/022OL. Version 0.5.0 (Konsultationsfassung), Stand: September 2017.
4. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Zytiga® 250 mg Tabletten". Stand: November 2017.
5. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Zytiga® 500 mg Filmtabletten". Stand: November 2017.
6. European Medicines Agency (EMA): Zytiga® - Abirateron: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002321/WC500112860.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf) (letzter Zugriff: 26. März 2018). EMA/CHMP/542871/2011. Stand: 21. Juli 2011.
7. 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 - Abirateronacetat: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1911/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1911/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 26. März 2018). 29. März 2012.
8. European Medicines Agency (EMA): Zytiga® - Abiraterone - summary of opinion (post authorisation): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002321/WC500134841.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002321/WC500134841.pdf) (letzter Zugriff: 26. März 2018). EMA/CHMP/697344/2012. London, 15. November 2012.
9. 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 - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf) (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, 4. Juli 2013.
10. European Medicines Agency (EMA): Zytiga® - Abiraterone - Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/002321/WC500162130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/002321/WC500162130.pdf) (letzter Zugriff: 26. März 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002321/PSUV/0017, EMA/124390/2014. London, 21. November 2013.
11. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L et al.: Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. J Clin Oncol 2017; 35: 3189-3197.

12. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.
13. 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.
14. Francini E, Yip S, Ahmed S et al.: Clinical outcomes of first-line abiraterone acetate or enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy + docetaxel or ADT alone for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017.
15. Lavaud P, Gravis G, Foulon S et al.: Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naive prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. *Eur Urol* 2017.
16. 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.
17. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM et al.: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 243-256.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1): [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16\\_AM-RL-VI\\_Docetaxel-PCA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf) (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, 16. März 2018.
19. <https://www.medscape.com/viewarticle/826018>. . Letzter Zugriff: 26. März 2018.
20. 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.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00268476>. Letzter Zugriff: 26. März 2018.
22. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL et al.: Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 88-101.
23. de Bono J, Eisenberger M, Sartor O: Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1694-1695.
24. Sartor O, de Bono JS: Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 645-657.
25. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer - supplementary appendix. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-360.
26. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy - supplementary appendix. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-351.
27. James ND, Spears MR, Sydes MR: Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1696-1697.

**5.5 Stellungnahme der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGU - Deutsche Gesellschaft für Urologie**

Datum	5. April 2018
Stellungnahme zu	Abirateron
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><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Abirateron bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom ist das dritte Verfahren zu Abirateron, aber das erste Verfahren in dieser Therapiesituation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu etwas unterschiedlichen, in der Gesamtbeurteilung aber ähnlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Androgendeprivation, ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>beträchtlich</td> <td>Beleg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom war über viele Jahrzehnte die Androgendeprivation. Das hat sich in den letzten 3 Jahren grundlegend geändert. Für eine Kombinationstherapie stehen jetzt Docetaxel und Abirateron zur Verfügung.</li> <li>• Docetaxel wurde im März 2018 vom G-BA auf Vorschlag der Off-Label-Kommission auf die Liste</li> </ul>						G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Androgendeprivation, ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen	erheblich	Beleg	beträchtlich	Beleg
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Androgendeprivation, ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen	erheblich	Beleg	beträchtlich	Beleg																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Arzneimittel zur Anwendung in dieser Indikation aufgenommen. Damit ist es neben der Androgendeprivation auch eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Abirateron.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die frühe Nutzenbewertung von Abirateron liegen Daten von zwei großen, randomisierten Studien vor, der Zulassungsstudie LATITUDE und der Investigator-initiierten Studie STAMPEDE.</li> <li>• Abirateron + Androgendeprivation führt gegenüber Androgendeprivation zu einer signifikanten, in den beiden Studien identischen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,62 in der Metaanalyse. Leider fehlen Daten zur Postprogressionstherapie. Zugelassene Arzneimittel wie Docetaxel, Enzalutamid, <sup>223</sup>Radium und Cabazitaxel können in späteren Krankheitsstadien ebenfalls die Überlebenszeit verlängern.</li> <li>• Abirateron führt auch zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verbesserung von Parametern des Patient-Reported-Outcome.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Abirateron höher als unter Androgendeprivation. Klinisch relevant sind Hypertonie und Hypokaliämie.</li> </ul> <p>Abirateron führt in Kombination mit Androgendeprivation zu einer Verbesserung der Prognose von Patienten mit metastasiertem, hormonsensivem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist der von Docetaxel vergleichbar. Unklar ist zurzeit, welche Patienten eher von Abirateron und welche Patienten eher von Docetaxel profitieren.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 67.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant, die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Die antihormonelle oder hormonablative 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><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt [2]. Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurde für 5 Arzneimittel in randomisierten Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm nachgewiesen. Vier dieser Arzneimittel wurden nach 2011 zugelassen, werden in Leitlinien empfohlen und waren Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vor 2011             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Docetaxel</li> </ul> </li> <li>- Nach 2011             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Abirateron, Zusatznutzen beträchtlich</li> <li>o Cabazitaxel, Zusatznutzen gering</li> <li>o Enzalutamid, Zusatznutzen beträchtlich</li> <li>o <sup>223</sup>Radium, Zusatznutzen beträchtlich</li> </ul> </li> </ul> <p>Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Medikamentöse Therapie des kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinoms, in Ergänzung zur Androgendeprivation</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     A[hormonsensitiv - Hochrisiko] --&gt; B[Docetaxel]     A --&gt; C[Abirateron]     B --&gt; D[kastrationsresistent, Fernmetastasen]     C --&gt; D     D --&gt; E[asymptomatisch, gering symptomatisch]     D --&gt; F[symptomatisch]     D --&gt; G[ossär metastastasiert]     G --&gt; H[Zoledronat]     G --&gt; I[Denosumab]     E --&gt; J[viszerale Metastasen]     E --&gt; K[keine viszeralen Metastasen]     J --&gt; L[Enzalutamid]     J --&gt; M[Docetaxel]     K --&gt; N[Abirateron]     K --&gt; O[Enzalutamid]     F --&gt; P[Symptom-orientierte Therapie]     P --&gt; Q[Docetaxel]     P --&gt; R[223Radium]     F --&gt; S[ausschließlich ossäre, symptomatische Metastasen]     S --&gt; R     P --&gt; T[Progress / Rezidiv]     T --&gt; U[ausschließlich ossäre, symptomatische Metastasen]     T --&gt; V[Abirateron]     T --&gt; W[Enzalutamid]     T --&gt; X[Cabazitaxel]     U --&gt; R     </pre> <p>Auf der Basis der Erkenntnisse beim kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurde zuerst das Taxan Docetaxel, dann der selektive CYP17A1-Inhibitor Abirateron auch bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom mit hohem Progressionsrisiko getestet.</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)		
Ergebnisse randomisierter Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.						
<b>Tabelle 2: Kombination von Androgendepivation mit Abirateron bei Patienten mit kastrationssensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom</b>						
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PFÜ <sup>2</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜLR <sup>4</sup> (HR <sup>4</sup> )
STAMPED E James, 2017 [3], Dossier	hormonsensitiv, M1	ADT <sup>5</sup>	Abirateron	1002	0,43 <sup>7</sup>	n.v. <sup>8</sup> vs n.e. <sup>9</sup> 0,61 p < 0,0001
LATITUDE Fizazi, 2017 [4], Dossier	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Abirateron	1199	14,8 vs 33 <sup>10</sup> 0,47	34,7 vs n.e. <sup>8</sup> 0,62 p < 0,0001
<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PFÜ – Überleben ohne Therapieversagen; <sup>3</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>4</sup> ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.v. – nicht verfügbar, <sup>9</sup> n.e. nicht erreicht; <sup>10</sup> radiologisches progressionsfreies Überleben;						
Diese Daten haben zur Zulassung von Abirateron in der neuen Indikation geführt, im November 2017 durch die EMA und im Februar 2018 durch die FDA geführt.						

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

## 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><b>4. Dossier und Bewertung von Abirateron</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat die Androgendeprivation, ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Beginns der Zulassungsstudie LATITUDE und der unabhängigen Studie STAMPEDE. Zwischenzeitlich hat sich die Behandlungssituation geändert. In der Behandlungssituation wird entschieden zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Androgendeprivation, entsprechend dem Placebo-Arm der Zulassungsstudie</li> <li>- Androgendeprivation + Docetaxel bei Entscheidung für eine Kombinationstherapie.</li> </ul> <p>Auch die Chemotherapie mit Docetaxel in Ergänzung zu Androgendeprivation führt zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit [5, 6, 7]. Die vorliegenden Daten haben zur Aufnahme von Docetaxel beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA geführt [8].</p>	<p>Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Option der konventionellen Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon ergänzt. Hiermit wird sowohl dem Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 16. März 2018 als auch den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen.</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><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STAMPEDE, eine randomisierte, offene Phase III-Studie; an der Studie waren Zentrum aus Großbritannien und der Schweiz beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. In STAMPEDE wurde neben Abirateron auch der Einfluss von Docetaxel und von Zoledronsäure getestet. Randomisiert in der Abirateron-Studie wurden insgesamt 1917 Patienten, auch Patienten im Stadium M0. Entsprechend der Zulassung wurden diese Patienten nicht in die Auswertung zu dieser Nutzenbewertung einbezogen.</li> <li>- LATITUDE, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; an der Studie waren Zentren aus Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika beteiligt. Ko-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiologische, progressionsfreie Überleben.</li> </ul> <p>Das mediane Alter lag in beiden Studien bei 67 Jahren. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</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><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die absoluten Unterschiede sind noch nicht berechenbar, in beiden Studien war der Median im Abirateron-Arm zum Zeitpunkt der letzten Auswertung noch nicht erreicht. In STAMPEDE lag der Hazard Ratio bei 0,61, in LATITUDE bei 0,62, in der Metaanalyse bei 0,62.</p> <p>Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben sind in den beiden Studien schwer vergleichbar. Es zeigt sich jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abirateron. In LATITUDE war das radiologische, progressionsfreie Überleben ein ko-primärer Endpunkt und wurde zu festgelegten Zeitpunkten mit festgelegten Verfahren überprüft. Der Hazard Ratio lag in LATITUDE bei 0,70.</p> <p>In STAMPEDE war das progressionsfreie Überleben nicht primärer Endpunkt. Für skelettbezogene Ereignisse ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron mit einem Hazard Ratio von 0,45.</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>Erklärungen für diese Unterschiede können in dem etwas unterschiedlichen Patientenkollektiv liegen. Patienten in LATITUDE hatten einen jeweils höheren Prozentsatz an ossären, pulmonalen und Lymphknotenmetastasen.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden nur für LATITUDE im Dossier dokumentiert. Parameter wurden mittels FACT-P erhoben. Es zeigten sich Unterschiede zugunsten von Abirateron bei der Zeit bis zu Verschlechterung des physischen Wohlbefindens, auch bei Schmerzen und bei Fatigue. Anzumerken ist hier, dass Abirateron obligat mit Prednison/Prednisolon verabreicht wird.</p>	
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>In STAMPEDE lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 bei 47% im Abirateron-Arm versus 33% im Kontroll-Arm. Unterschiede fanden sich bei kardiovaskulären Nebenwirkungen vor allem Hypertonie (5%), Erhöhung der hepatischen GPT (6%) und einer Hypokaliämie (1%).</p> <p>In LATITUDE lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 63% im Abirateron-Arm versus 48% im Kontroll-Arm.</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)
	Unterschiede zuungunsten von Abirateron fanden sich ebenfalls bei kardiovaskulären Nebenwirkungen vor allem Hypertonie (20%), Erhöhung der hepatischen GPT (5%) und einer Hypokaliämie (11%).	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird als erheblich eingestuft, die Unterschiede bei den Parametern der Morbidität reichen von „geringerer Nutzen nicht belegt“ bis zu „beträchtlich“.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten 3 Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2]. Als neue Therapieoption hat es Abirateron in kurzer Zeit von einem Arzneimittel für das kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Versagen von Docetaxel zu</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>einem Arzneimittel für die Erstlinientherapie des metastasierten Prostatakarzinoms geschafft.</p> <p>Erfreulicherweise liegen für diese Nutzenbewertung Ergebnisse von zwei großen randomisierten Studien vor. Beide Studien zeigen eine identische Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit Hazard Ratio 0,62, unterscheiden sich aber in Details. Relevante Unterschiede sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sponsoring und Design: LATITUDE ist eine Zulassungsstudie, STAMPEDE eine Investigator-initiierte Studie. Das engere Monitoring in der Zulassungsstudie LATITUDE kann vor allem die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen in beiden Studienarmen erklären.</li> <li>- Endpunkte: Gesamtüberleben bei STAMPEDE, ko-primäre Endpunkte Gesamtüberleben und radiologisches, progressionsfreies Überleben bei LATITUDE.</li> <li>- Patientenkollektiv: fortgeschrittene Stadien in LATITUDE. Die fortgeschrittene Erkrankung gegenüber dem STAMPEDE-Kollektiv kann die geringeren Unterschiede zugunsten von Abirateron in LATITUDE erklären.</li> </ul> <p>Leider fehlen in beiden Studien Daten zur Postprogressionstherapie. Diese kann Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, da sowohl Docetaxel, Enzalutamid, Cabazitaxel als auch <sup>223</sup>Radium die</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)
	Überlebenszeit verlängern.	

## 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](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf)
3. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338-351, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa17029004](https://doi.org/10.1056/NEJMoa17029004)
4. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
5. Fizazi K, Joly F, Oudard S et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-158, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737-746, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747)
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-1177, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)
8. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16\\_AM-RL-VI\\_Docetaxel-PCA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf)

## C. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Abirateronacetat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. April 2018

von 10:00 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Röseler

Herr Dr. Tuschl

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

Herr Dr. Fiore

Herr Kleining

Herr Metin

Herr Dr. Sindern

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

Herr Dr. Fetscher

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, wobei frühe Nutzenbewertung vielleicht ein bisschen falsch ausgedrückt ist. Neues Anwendungsgebiet von Zytiga, das schon Gegenstand der Beratungen bei uns im G-BA war. Wir haben heute die mündliche Anhörung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 13. März 2018, die Sie kennen. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Astellas Pharma GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss wie üblich wieder für unser Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Für Janssen-Cilag begrüßen wir Frau Dr. Röseler – –

(Frau Dr. Röseler: Frau Dr. Röseler ist für Astellas Pharma da!)

– Ach so, ist richtig, ist absolut richtig.

Für Janssen-Cilag begrüßen wir Herrn Dr. Sindern. Wieso sitzen Sie jetzt so an der Seite, verstehe ich auch nicht, na ja – –

(Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir haben uns hinter die Schilder gesetzt!)

– das ist ein bisschen doof, aber wir kriegen es auch so hin –, Herr Sindern, Herr Metin, Herr Kleining und Herr Dr. Fiore, dann Frau Dr. Röseler und Herr Dr. Tuschl von Astellas, Herr Dr. Fetscher sowie Herr Professor Dr. Ludwig von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Professor Grimm von der Deutschen Gesellschaft für Urologie und Herr Rasch vom vfa.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Name, entsendendes Unternehmen bzw. Institution nennen.

Zunächst werde ich gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung geben. Eine Frage, die wir sicherlich erörtern sollten, ist zum einen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, aber auch aus Sicht der Kliniker: Wie repräsentativ sind die in der Studie gewählten Kriterien zur Definition von Hochrisikopatienten vor dem Hintergrund fehlender einheitlicher Definitionen, zum Beispiel aus Leitlinien? Zu betrachten ist hier: Inwieweit stellt diesbezüglich zum Beispiel die Tumorgröße ein weiteres Merkmal für Hochrisikopatienten dar? Da gibt es ja so zwei, drei Anmerkungen, über die wir sprechen müssen. Dann sollten wir uns unterhalten über das, was zum Beispiel die AkdÄ problematisiert hat, nämlich die Frage, wie die bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien nach Progression einzuordnen sind? Das sind aber nur zwei von sicherlich mehreren Fragen, die sich in der Diskussion ergeben.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Herr Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier einleitende Worte in dem

Stellungnahmeverfahren zu, wie es ausführlich heißt, Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und ADT zu sagen. Ich werde im weiteren Verlauf immer kurz Abirateron sagen.

Zunächst möchte ich meine Kollegen und ihren jeweiligen Zuständigkeitsbereich vorstellen. Herr Jochen Kleining neben mir in der Abteilung Marktzugang, zuständig für Abirateron, hat hauptverantwortlich am Dossier gearbeitet. Daneben Herr Hidayet Metin; den kennen Sie bereits aus früheren Anhörungen; er ist insbesondere für methodische Fragen zuständig. Herr Dr. Daniele Fiore ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, in der Medizinabteilung als ärztlicher Fachbereiter für den Bereich der soliden Tumore verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite bei Janssen die Abteilung Marktzugang.

Abirateron wurde bereits 2011 eingeführt und hat sich im klinischen Alltag bewährt. Es gehört heute zum Versorgungsstandard in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Die erste Nutzenbewertung von Abirateron gehörte zu den ersten Nutzenbewertungen überhaupt. In 2013 erfolgte eine zweite Nutzenbewertung, ebenfalls im metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, in welcher der G-BA, wie auch in der ersten Bewertung, ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt hat. Insgesamt wurden mit Abirateron fünf Phase-III-Studien mit 2.230 Patienten durchgeführt. Abirateron ist mittlerweile in 105 Ländern zugelassen, und es wurden bereits mehr als 330.000 Patienten weltweit behandelt. Die Substanz ist also in der Fachwelt und auch dem G-BA sehr gut bekannt. In neuen Anwendungsgebieten, um die es in dieser Nutzenbewertung geht, werden neu diagnostizierte, bereits metastasierte hormonsensitive Patienten mit einem hohen Risiko behandelt. Es handelt sich innerhalb des Prostatakarzinoms mit circa 2.000 Patienten um eine vergleichsweise kleine Population. „Hohes Risiko“ heißt: Diese Patienten haben eine geringere Lebenserwartung als Patienten ohne die Risikofaktoren, woraus sich ein besonderer Behandlungsbedarf ableitet. Die genaue Definition von Hochrisiko – Sie hatten es erwähnt, Herr Professor Hecken – ist in der Tat eine Diskussion. Ich denke, die Kriterien, die in der Studie LATITUDE angewendet worden sind, sind durchaus als praxisnah zu bezeichnen.

In dem neuen Anwendungsgebiet, um das es hier heute geht, wurden zwei RCTs durchgeführt. Die Zulassungsstudie LATITUDE sowie eine externe Studie, die STAMPEDE-Studie. Beide Studien gelangen unabhängig voneinander zu einer bemerkenswerten Konsistenz der Ergebnisse. Für das Gesamtüberleben betrug das Hazard Ratio 0,62 in LATITUDE bzw. 0,61 in STAMPEDE, das heißt es besteht ein deutlicher Überlebensvorteil unter Abirateron. Im Bereich der Morbidität zeigt aber Abirateron Überlegenheit bezüglich der skelettbezogenen Ereignisse, bei Fatigue, Schmerzen und der Lebensqualität. Das heißt in allen Nutzenkategorien zeigen sich hohe Vorteile für Abirateron im Vergleich zu ADT. Auch in der neuen Indikation zeigt das Sicherheitsprofil die aus den früheren Indikationen bekannten Nebenwirkungen wie Alanin oder Aminotransferasenerhöhung, die auch im klinischen Alltag bekannt sind. Wir haben im Dossier auch auf den in den Daten liegenden Anhaltspunkt für einen Schaden bei den unerwünschten Ereignissen mit Grad 3/4 hingewiesen. Auf der Ebene der Preferred Terms der uE mit Grad 3/4 ergeben sich allerdings auch Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führen, sowie auch den unerwünschten Ereignissen, die zu Hospitalisierung führen oder unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, haben sich keine signifikanten Unterschiede

gezeigt. Da auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Abirateron-Arm nicht beeinträchtigt ist – im Gegenteil, hier sehen wir, wie gesagt, einen Vorteil von Abirateron im FACT-P – ist in der Gesamtschau der Zusatznutzen aufgrund der Verträglichkeit aus unserer Sicht nicht herabzustufen.

Das IQWiG hat Abirateron in der Nutzenbewertung sehr gut bewertet und sieht insgesamt einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Im Bereich Morbidität und Nebenwirkungen aber hat das IQWiG die Evidenz zum Teil aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt, damit beziehe ich mich auf die Daten zum Endpunkt Fatigue, oder aber anders bewertet; damit meine ich insbesondere die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen.

Noch kurz zur Fatigue: Für den Endpunkt Brief-Fatigue Inventory, kurz BFI, hat das IQWiG die vorgelegten minimalen klinischen Relevanzschwellen nicht akzeptiert. Um die Unsicherheit bezüglich der MCID zu klären, haben wir weitere Responderanalysen mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht und zeigen damit entlang des gesamten Spektrums an möglichen Relevanzschwellen einen konsistenten Vorteil im Endpunkt Fatigue. Aus unserer Sicht wird damit die Unsicherheit hinsichtlich der Akzeptanz des BFI ausgeräumt; denn der Vorteil von Abirateron ist in den Ereigniszeitanalysen unabhängig von der Wahl der Relevanzschwelle, sodass für diesen Endpunkt von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgegangen werden kann.

In der Gesamtschau sehen wir daher insbesondere vor dem Hintergrund der Krankheitsschwere sowie der schlechten Prognose dieser Hochrisikopatienten einen erheblichen Zusatznutzen durch Abirateron im neuen Anwendungsgebiet.

Damit will ich schließen, und wir stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Fragen? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte die Diskussion beginnen mit dem Aspekt der Folgetherapie, der umgesetzten Folgetherapien in der Studie LATITUDE. Die AkdÄ hat ja in Ihrer Stellungnahme bemängelt, dass zum einen nicht genügend Patienten eine lebensverlängernde Folgetherapie bekommen haben, aber auch nennt sie verschiedene Zahlen zur Zeit bis zum Beginn einer nächsten Folgetherapie. Zum Beispiel ist es so, dass zwischen der Zeit bis zur Progression, die im Median im Vergleichsarm ungefähr 15 Monate war, und der Zeit bis zur Folgetherapie, was ungefähr 22 Monate war, was ja schon eine gewisse Latenz ist. Im Studienbericht findet sich noch eine weitere Zahl, nämlich die Zeit bis zur lebensverlängernden Folgetherapie, wobei unter lebensverlängernder Folgetherapie dann Therapien wie Enzalutamid, Docetaxel etc. gemeint sind, die sich sogar auf 29,5 Monate, also die Latenz zwischen PFS und der lebensverlängernden Folgetherapie tatsächlich nur 15 Monate im Unterschied in dem Median ist.

Meine Frage an die Kliniker wäre da: Erstens. Wie ist das im Therapiealltag zu sehen bei diesen Hochrisikopatienten, nachdem die eine Progression hatten? Also, PFS ist ja eine radiographische Progression; da konnte in der Studie erst einmal weiter behandelt werden, sofern der Prüfarzt das für adäquat hielt. Abgebrochen werden musste dann bei einer klinischen Progression. Auch da wird es dann zu Latenzen gekommen sein. Also, wie sieht es im Therapiealltag aus, und welche Gründe könnte es geben, mit Folgetherapien zu behandeln?

Meine Frage an die Hersteller wäre dann dahin gehend, ob solche Gründe in der Studie dokumentiert wurden, um das besser prüfen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte beginnen von den Klinikern? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns ja sehr intensiv mit den Daten im Rahmen der ersten aktualisierten S3-Leitlinie beschäftigt, an der wir beide beteiligt sind, um genau dieses Kapitel zu verfassen. Ganz grundsätzlich ist das Prostatakarzinom mit dieser Gruppe eine sehr heterogene Gruppe, zum Teil sehr viel ältere Patienten und da Sie es hier gerade ansprechen, es ist exakt das, was wichtig ist. Es gibt viele von den älteren Patienten, die durchaus über ein halbes Jahr länger beobachtet werden, die insgesamt klinisch deutlich besser dran sind als vorher, und wenn bildgebender Progress da ist, würden wir nicht die Therapie wechseln. Also, für uns gibt es eine deutliche Diskrepanz zwischen potenziell bildgebendem Progress und klinischen Voraussetzungen, weil sie immer noch unter dem Vorniveau sind, also über dem Vorniveau sozusagen sind; dass dort eine Diskrepanz auftritt, finden wir nicht erstaunlich. Deswegen finden wir es auch relevant, dass in STAMPEDE, die wir aus klinischer Sicht für eine extrem relevante Studie halten, weil sie eine ganz praxisrelevante Studie ist, der Hazard Ratio auf 0,1 exakt mit LATITUDE herausgekommen ist, was für uns ein sehr starkes Argument ist, dass es in der Tat in der Versorgung genauso praktiziert wird, wie ich es gerade gesagt habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Es ist für uns halt in der Klinik teilweise schwierig, einen Progress zu fassen. Das geht in der Regel mit dem PSA-Progress los, dann haben wir einen bildgebenden Progress und haben einen klinischen Progress. Es gibt wenig klare Empfehlungen dazu. Es gibt ein Konsensus-Paper, was wir einmal vor einiger Zeit verfasst haben, wo wir gesagt haben: Es müssen mindestens zwei von den drei gerade genannten Faktoren vorliegen, dass wir von einem Progress ausgehen. Also, insgesamt ist das schon keine ganz einfache Entscheidung, wann ein Progress vorliegt. Insofern ist die Verzögerung auch durchaus erklärbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** AkdÄ dazu, dann Nachfrage dazu, Frau Müller? – Dann fragen Sie zuerst.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an alle Fachgesellschaften und an die AkdÄ zu dem Punkt, der eben diskutiert wurde: Gibt es irgendeinen Hinweis, Informationen, darüber, dass ein möglichst früher Therapiewechsel beim beispielsweise schon radiologischen Progress einen Benefit bringt? Wir haben eben gehört, wie es in der Praxis gehandhabt wird, aber einfach noch einmal ganz konkret die Frage im Vergleich zu einem klinischen Progress, bei dem man ja dann aufgrund der Symptomatik möglicherweise einen Therapiewechsel vornimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann. – Ich habe Sie, Herr Fiore, Sie stehen auf der Liste. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine solche Studie „Früher- gegen Später-Progress“ gibt es nicht. Sie haben gerade schon gemerkt, was Herr Grimm gesagt hat, wir haben ja die Stellungnahme auch bewusst hier für Sie gemeinsam gemacht, da man sich unwohl fühlt alleine – in Anführungsstrichen – von „Surrogatparametern“ die Therapie zu wechseln. Also, alleine PSA-Anstieg, da sehen wir viele, die sehr langsam im PSA ansteigen, die Ehefrau ist kränker als der Patient und noch viel beunruhigter als wir das sind, und trotzdem muss man mit denen argumentieren, dass sie immer noch besser drauf sind als vorher und dass ich die Therapie nicht wechseln würde. Dasselbe passiert auch: Sie haben zum Beispiel eine pulmonale Metastase, die wird 2 mm größer in der Kontrolle, da würden wir trotzdem noch nicht wechseln, weil der Patient nur bildkrank ist oder laborkrank, aber nicht richtig krank ist darunter. Das kann man mit den Patienten auch so kommunizieren. Das ist nun typisch für das Prostatakarzinom, das werden Sie beim kleinzelligen Lungenkarzinom, bei einer akuten Leukämie natürlich nie sehen, da würde einem die Krankheit weglafen; aber beim Prostatakarzinom, auch in der nächsten Anhörung, Ovarialkarzinom, gibt es genau diese Phänomene. Deswegen würden wir auch uns, glaube ich, sehr schwer tun, wenn uns ein Algorithmus vorgeschrieben würde, wo man sagen würde: Ab einem Soundso-Bildprogress muss man umsteigen, ab einem Soundso-PSA muss man umsteigen, dann würden wir doch die individuelle Ebene sehr stark verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ludwig und dann Herr Fiore.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir haben das relativ ausführlich diskutiert in unserer Gruppe mit Experten, ausschließlich onkologischen Experten. Das, was Herr Wörmann gesagt hat, deutet ja schon an, dass es eine gewisse Subjektivität in der Entscheidung, wann man diese Folgetherapie einleitet, beinhaltet ist. Das ist unvermeidbar in der Situation und jeder, der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom behandelt, weiß, dass es keine harten Kriterien gibt so wie beispielsweise bei einer Leukämie oder hämatologischen Neoplasien. Trotzdem glauben wir, dass aufgrund – wir haben uns diese Kommentare nicht leicht gemacht, wir haben das sehr intensiv diskutiert – der Zahlen, dass also zum Beispiel in der LATITUDE-Studie nach dem Median in 21,6 Monaten erst eine Folgetherapie eingeleitet wurde, obwohl nach 7,4 Monaten PSA-Progress erkennbar war, nach 14 Monaten ossäre Metastasierung zugenommen hat und dass auch im Protokoll nicht adäquat adressiert wurde, dass dort eine Unterbehandlung möglicherweise erfolgt ist. Wir stehen damit nicht alleine; die meisten Hämatologen und Onkologen kennen den Leserbrief im *New England Journal of Medicine*, der zu dieser Frage der Unterbehandlung erschienen ist von einem sicherlich international renommierten Experten. Von daher glauben wir, dass das Design bei dieser Studie, eigentlich beider Studien, da Schwächen aufweist, und möglicherweise dadurch Abirateron besonders günstig abschneidet. Das ist ja eine Strategie, die wir bei den Studienprotokollen in der Onkologie gut kennen, da wir mit ihr immer wieder auch konfrontiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Ausführungen. – Meine Frage ist jetzt: Es wurde ja darauf hingewiesen, dass sozusagen im investigativen Arm mit Abirateron, also lebensverlängernde Therapie, fortgeführt wurde. Jetzt meine Frage ist: Dass Abirateron in der Firstline-Therapie lebensverlängernd ist, wird jetzt meine Auffassung auch eigentlich

durch diese Studien belegt. Uns war nicht von vornherein bekannt; das wollte ich einfach noch einmal rückfragen, vielleicht an die AkdÄ. Das ist sozusagen das Ergebnis der Studie, aber zu diesem Zeitpunkt der Studienplanung wusste man ja noch nicht, dass Abirateron diesen Benefit zeigt.

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

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich wollte Herrn Ludwig kurz ergänzen. Der Leserbrief von Herrn de Bono gehört zu den schärfsten medizinischen Äußerungen, die ich je in diesem Journal gelesen habe. Der schließt ja mit dem Satz: „Der Tod des Patienten ist nicht notwendig, um zu dokumentieren, dass ein Medikamentenregime aktiv ist.“ Und er sagt ja, dass eine Mehrzahl von Patienten gestorben ist, ohne bestimmte Medikamente erhalten zu haben, die sie erhalten sollten, wenn sie die logische Sequenz der etablierten Medikation durchgehen. Es sind ja noch ganz andere Vorwürfe, genannt worden außer dem nicht auszurottenden Idealismus in der Einzelentscheidung, wie man die Patienten therapiert. Den Ärzten wurde das auch freigestellt, auch zu Recht freigestellt. Wenn aber am Ende, wenn die Patienten verstorben sind, in einem Arm bestimmte Behandlungen einfach unterrepräsentiert sind, von der Summe her, die eigentlich in die Sequenz hätten hineingehört, bleibt einfach die offene, nicht abschließend bewertbare, aber für uns offene Frage: Ist in dieser Gruppe ein Ungleichgewicht eingebaut worden oder sich eingeschlichen haben, das Herrn de Bono dazu gebracht hat, einen Brief zu schreiben, der auch nicht in den Antworten in allen Aspekten entkräftet wird, weder ethisch noch technisch, weil das auch gar nicht geht. Aber man muss sich schon klarmachen: Diese Leserbriefe werden ja auch peer reviewed und nicht so einfach gedruckt. Die Fragen bleiben für uns bestehen, dass in diesen Folgetherapien nicht nur in der Entscheidungszeit, sondern auch in der Entscheidungsqualität im Inhalt einfach ein Ungleichgewicht ist, was aus den Studien nicht heraus zu zaubern ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fiore und Herr Metin.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Ich würde gern auf zwei Fragen kurz eingehen, und zwar kann ich mich auch zur Diskrepanz zwischen Progression und dem Zeitpunkt der lebensverlängernden Therapien den Ausführungen der Kollegen anschließen, dass es in dem Protokoll der Studie LATITUDE: Zu welchem Zeitpunkt die Folgetherapie zu starten habe, nicht zwingend zum Beginn der Progression oder der radiographischen Progression. Weiterhin zu Ihrer Frage, ob es detaillierte Auswertungen gibt, was dann die Progression oder die radiographische Progression ausgelöst hat? Hier liegen für den Endpunkt rPFS detaillierte Analysen vor, ob das Progression nach RECIST ist oder Progression durch andere Ursachen gab; diese Daten sind verfügbar.

Dann nochmals zur Frage der Sequenz. Unseres Erachtens ist der Endpunkt Gesamtüberleben schon ein Endpunkt, der die Gesamtsequenz in der Therapie des mCRPC bzw. des mHSPC zum mCRPC darstellt. Und zur Frage, inwiefern möglicherweise in einem Arm ein Ungleichgewicht zwischen lebensverlängernden Therapien zu finden ist, muss man sagen, dass im aktiven Arm, also im Abirateron-Arm, sogar weniger Patienten als im ADT-Mono-Arm eine lebensverlängernde Therapie erhalten haben.

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

**Herr Metin (Janssen):** Den letzten Punkt, den Herr Fiore gebracht hat, den wollte ich noch einmal ergänzen mit Zahlen. Wenn wir uns die Anteile ansehen für Folgetherapien, dann sind die in unserem CSR absolut angegeben im Vergleich zur Gesamtpopulation, die randomisiert worden sind in die Studien. Aber wenn man diese Anteile in Relation setzt zu Progressionsevents – das war ja dann maßgeblich für die Folgetherapie –, dann sehen wir, dass etwa 70 Prozent im Verhältnis gegenüber zu 46 Prozent an Patienten da ist, die eine Folgetherapie bekommen haben. Also, es haben in Relation zu Progressionsevents mehr Patienten unter Placebo eine lebensverlängernde Folgetherapie bekommen als unter Zytiga; tendenziell wäre das eine Verzerrung zuungunsten von Zytiga.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin jetzt etwas emotionaler als sonst. Gerade eben wurde gesagt: „... ein nicht auszurottender Idealismus in der Therapie von Patienten“; davon distanzieren mich. So etwas kommt für mich nicht infrage, wir brauchen eine individuelle Therapie, und so etwas wird von mir in der Diskussion nicht mitgetragen. Ich finde es halt schwierig, dass ein einzelner Leserbrief genutzt wird, um zwei extrem große Studien mit einem Überlebensvorteil für eine Therapie, die wir ganz selten sehen, komplett infrage zu stellen. Wir haben das ja intensiv in der S3-Leitlinie diskutiert. Uns sind alle Schwächen und Möglichkeiten bekannt und das ist auch, was gerade die Firma gesagt hatte, klar, dass im Abirateron-Arm potenziell andere lebensverlängernde Therapien Enzalutamid und andere, vielleicht sogar unterbewertet waren. Es ist für uns – das müssen wir zulasten der Firma sagen – wirklich STAMPEDE als in der Basis der Patienten, also nicht firmen-, sondern unabhängige Studie von sehr hohem Wert. Da kommt eine Überlebensverlängerung von 38 Prozent heraus, was außer mit Docetaxel in dieser Situation nicht erreicht worden ist. Deswegen: Wir sehen natürlich, dass man immer einzelne Punkte kritisieren kann. Es scheint trotzdem so zu sein, dass der frühe Einsatz von Abirateron für Patienten insgesamt lebensverlängernd in dieser Situation ist.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte zunächst einmal, Frau Müller, ich habe vielleicht die Frage nicht ganz verstanden, aber es gibt ja nun verschiedene lebensverlängernde Maßnahmen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Uns geht es ja wirklich – da muss ich, Herr Wörmann, Ihren Kommentar zurückweisen – nicht um einen einzelnen Leserbrief, es geht um eine sehr sorgfältige Analyse beider Studien durch die AkdÄ. Die Zahlen, die eben genannt wurden, zeigen ja wieder, dass man sie natürlich auch sehr in eigenen Interessen interpretieren kann. Also zunächst: Es gibt verschiedene lebensverlängernde Therapien und es ist eine wichtige Frage bei solchen Studien, ob man sie im Kontroll-Arm, also im reinen ADT-Arm, rechtzeitig einsetzt. Und da haben wir erhebliche Zweifel weiterhin, unabhängig von dem Leserbrief von de Bono, der als Fachmann nur in dieselbe Richtung gedacht hat. Und ich will nur noch einmal die Zahlen, die eben genannt wurden, aus unserer Sicht – wir haben uns mit diesen Zahlen auch gründlich beschäftigt – korrigieren: Wir haben gesehen, dass wenn man alle Patienten berücksichtigt in der LATITUDE-Studie, die die Studie abgebrochen hatten und die für eine lebensverlängernde Folgetherapie geeignet waren, dann waren es nur 40 Prozent im Abirateron-Arm und 52 Prozent im ADT-Arm, die eine etablierte lebensverlängernde Folgetherapie erhalten haben. Also, in dem Arm, der

deutlich schlechter abgeschnitten hat, waren es nur 50 Prozent. Auch muss man berücksichtigen, dass natürlich der Progress in diesem Arm früher aufgetreten ist.

Die AkdÄ bezweifelt auch nicht, dass ein Zusatznutzen besteht; ich glaube, jeder, der das gründlich liest, hat das gesehen, sondern wir bezweifeln nur, dass das Ausmaß dieses Zusatznutzens aufgrund der nicht klar definierten Folgetherapie und möglicherweise Unterbehandlung in diesem Arm überschätzt wird. Das ist unsere Argumentation, und die ist, glaube ich, richtig, durch die Zahlen eindeutig belegt. Von daher möchte ich noch einmal wirklich betonen: Es geht uns hier nicht darum, eine in jedem Fall wichtige neue Therapie neben anderen lebensverlängernden Therapien in irgendeiner Form zu diskreditieren. Es geht uns darum, dass diese Studien möglicherweise Schwachpunkte aufweisen. Und die STAMPEDE-Studie, um es auch noch einmal zu korrigieren, ist ja eine Studie, wie alle Plattform-Studien, die laufend angepasst werden kann. Das heißt, in dem Moment, wo bekannt wurde, dass es lebensverlängernde Maßnahmen gibt, dann kann man in so einer Plattform-Studie dann auch Arme korrigieren, so wie man ja auch in dieser Studie Arme geschlossen hat. Sie wissen alle, dass es derzeit etwa elf Arme gibt, die das gegenüber der Vergleichstherapie ADT weiter untersuchen; es sind ja auch noch laufende Studien. Von daher geht es, glaube ich, jetzt nicht so sehr um Polemik, sondern einfach darum, noch einmal sachlich darüber zu diskutieren, wie man die Durchführung der Folgetherapie im ADT-Arm beurteilt, und das ist der Kritikpunkt, den die AkdÄ hier äußert.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, einmal abgesehen von den möglichen Schwachpunkten in diesen Studien, weil das Protokoll das so nicht vorgeschrieben hat, dass dann verzögert eine bestimmte Sequenz gegeben wird, was, glaube ich, schwerlich möglich ist in einer Studie, zeigt das vielleicht auch ein bisschen beide Studien die Versorgungsrealität; das sehen wir ja auch, das schadet am Ende, wenn wir früh eine Kombinationstherapie geben, können wir möglicherweise den Effekt dieser Kombinationstherapie besser nutzen, weil Patienten – wir reden hier in der Regel von alten Patienten – eben dann verzögert vielleicht nicht ganz so viel Therapie bekommen, wie sie bei einer initialen Therapie bekommen. Also, wir reden ja auch über ein neues Grundprinzip, was sich in den letzten Jahren in der Onkologie herauskristallisiert hat, einmal unabhängig jetzt von den ganz konkreten Zahlen. Das spiegelt aus meiner Sicht auch irgendwo den Versorgungsalltag durchaus wider.

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

**Herr Metin (Janssen):** Noch einmal zu den Zahlen! Also, ich würde gerne noch einmal betonen: Es gab 246 Patienten im Placebo-Arm haben eine Folgetherapie bekommen und 354 PFS-Events sind aufgetreten im Placebo-Arm. Das ist ein höherer Anteil als unter Abirateron; hier haben 125 Patienten nur eine Folgetherapie bekommen, also eine lebensverlängernde Folgetherapie, darüber spreche ich jetzt gerade. 239 Progressionsevents sind aufgetreten; also, wenn man das in Relation setzt, dann waren die Anteile der Folgetherapien geringer im Abirateron-Arm, noch einmal betont. Zu der Zeit, bis zur Folgetherapie, der Effekt der Zeit bis zur Folgetherapie, dass das später aufgetreten

ist, der gilt ja für beide Arme, weil das eine randomisierte Studie ist. Es war ja nicht so, dass bei dem einen Arm länger gezögert wurde, eine Folgetherapie einzuleiten, sondern der Effekt galt ja für beide Arme. Und damit sind wir der Überzeugung, dass der Effekt oder der Zusatznutzen hier ganz klar zu bewerten ist und hier ein erheblicher Vorteil vorliegt.

Ich möchte noch Folgendes betonen: Wir haben auch Endpunkte, die nicht betroffen sind von den Folgetherapien, zum Beispiel die Lebensqualität wurde ja erhoben bis zur Progression, was ja auch eine Schwäche in solchen Studiendesigns sein kann. Da sehen wir auch teilweise einen beträchtlichen Zusatznutzen in diversen Endpunkten, die nicht von dieser Art der Verzerrung betroffen sind.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die Unsicherheiten sind jetzt alle genannt worden, die die Studie hat. Ich denke, um diese Unsicherheiten aufzulösen, wäre es halt notwendig, zu wissen, warum sich ein Prüfarzt für oder gegen eine Folgetherapie entschieden hat und auch wann er die durchgeführt hat. Ich habe am Anfang die Frage gestellt: Gibt es dazu eine Dokumentation in der Studie, die diese Gründe offenlegt, um da auch ein bisschen Sicherheit zu bekommen? Ich habe Ihren Ausführungen entnommen, dass es die nicht gibt. Das andere ist, weil Sie gesagt haben, das wäre in beiden Armen, die Studie wurde ja, wenn ich das noch richtig im Kopf habe, entblindet nach Beendigung der Therapie. Von daher muss man natürlich auch von offenen Studiensituationen ausgehen, was dann natürlich trotzdem zu differenziellem Umgang auch mit Folgetherapien führen kann. Ich glaube, da muss man ein bisschen aufpassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Fiore bitte.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Richtig; zu Ihrer Frage: Es gibt keine detaillierten Auswertungen zu der Frage warum oder warum nicht ein Prüfarzt sich für oder gegen eine Folgetherapie entschieden hat; diese Analysen liegen nicht vor. Was es gibt, wie ich eben ausführte, gibt es die einzelnen Gründe, warum das Event-rPFS ausgelöst wurde; dies gibt es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Wörmann, Sie hatten ja gesagt, dass STAMPEDE eigentlich eine praxisnähere Studie ist. In STAMPEDE, in der Gesamtstudie, sind ja die Daten zur Folgetherapie in beiden Armen zu 50 Prozent und unterscheiden sich ja kaum. Und deswegen verstehe ich jetzt gar nicht den Unterschied in LATITUDE zu STAMPEDE. Also, wie erklären Sie das?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich halte STAMPEDE für relativ nah an der deutschen Wirklichkeit dran. LATITUDE habe ich nicht verantwortet.

(Heiterkeit)

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Frau Grell, wir haben das bei uns auch noch einmal ausgeführt, dass wir auch über diese Ergebnisse dort sehr erstaunt waren, dass also quasi eine lebensverlängernde Folgetherapie nach Progression bei 58 Prozent im Kontroll-Arm und bei 53 Prozent im Abirateron-Arm erfolgte und dass die Kritik, die aus meiner Sicht trotzdem berechnete Kritik von de Bono ja damit beantwortet wurde, dass 74 Prozent der Patienten im ADT-Arm bereits an Prostatakrebs verstorben sind, dass aber die Autoren das grundsätzlich auf eine sehr erschwerte Datensammlung zurückführen. Das heißt, wenn die Daten nur erschwert zusammengeführt werden konnten, dann ist die Aussagekraft natürlich dadurch beeinträchtigt. Ich glaube, das ist jetzt unabhängig davon, wie nahe diese Therapie an der Versorgungssituation ist. Für eine kontrollierte Studie, auch für eine Plattform-Studie, würde man schon erwarten, dass man diese Daten komplett hat; daraus resultiert ja auch zum Teil unsere Skepsis. Genauso wie Herr Fiore vorhin, glaube ich, meine Zahlen nicht so richtig beantwortet hat, dass in der ADT-Gruppe im Median nach 21,6 Monaten eine Folgetherapie, also in der LATITUDE-Studie, durchgeführt wurde und in der anderen Gruppe bereits nach letztlich, obwohl im Median eine PSA-Progression schon nach 7,4 Monaten vorlag und eine skelettale Manifestation nach 14,8 Monaten. Natürlich kann man das erklären, dass man sagt, man misst beiden Parametern keine so große Bedeutung zu. Trotzdem sind die Zeiträume erstaunlich, und ich denke, auch die Frage der Nachbeobachtung, auf die wir ja bisher noch nicht eingegangen sind, lässt dort einige Fragen offen.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Ludwig, Sie beziehen sich auf die Antwort, die die Studiengruppe STAMPEDE auch im Leserbrief gegeben hat, wo Sie gesagt haben, uns fehlen mindestens 25 Prozent der Daten in STAMPEDE. Habe ich das jetzt richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Darauf haben wir uns in unserer Stellungnahme bezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ehrmann bitte und dann Frau Müller.

**Herr Ehrmann:** Ich beziehe mich jetzt ausschließlich auf Nebenwirkungen, die ja im Einführungsvortrag angesprochen wurden. Da sind aus Patientensicht zwei Fragen. Die erste Frage: Es traten in der LATITUDE-Studie Nebenwirkungen im Sinne von kardialen Fehlern auf und die traten nur in der Interventionsgruppe mit Abirateron auf, das heißt etwa 1 Prozent der vorher herzgesunden Männer bzw. 5 Patienten hatten diese Grad-4-, also schwere Herzprobleme, während es Null in der Kontrollgruppe waren. Wie kann das erklärt werden, und welche Schlüsse sind dann zu ziehen, wenn in der Praxis, wo die Männer erheblich kränker sind von Ihrer gesamten Fitness, solche Probleme auch auftreten? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage: Sehr viele Patienten, die ich kenne, machen zusätzlich zu Xofigo, also Radiumtherapie, noch Abirateron oder eine andere Hormontherapie, und sie mussten teilweise die Behandlung abbrechen, weil sich ihre Werte erheblich verschlechterten. Worauf führen Sie das zurück? Kann man das auch in der Monotherapie ausschließen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Metin, Sie hatten sich als Erster gemeldet. – Herr Fiore, bitte schön.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Zur Frage der Herzrhythmusstörung, oder Herzstörung, die Sie adressiert hatten, muss man sagen, dass in den vorangegangenen Studien zu Abirateron die Inzidenz der Arrhythmien sogar höher war. Adjustiert für die Expositionszeit in der aktuellen Studie ist die Ereignisrate an Arrhythmien in der Studie LATITUDE für den Abirateron-/Prednison-Arm eben placeboidentisch, nämlich drei Ereignisse für 100 Expositionsjahre. Hier sehen wir also keinen erhöhten Anteil.

Ich würde gern vielleicht noch einmal gleich einen Kommentar zur Zeit bis zur subsequenten Therapie abgeben. Aber das stelle ich erst einmal zurück bis zu dieser Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt die erste Frage. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Nebenwirkungen von Zytiga sind überwachungspflichtig. Ich denke, für die kardialen Komplikationen würde ich zwei Gründe speziell von Abirateron sehen. Das Erste ist die Hypokaliämie, die ist nicht so selten, die ist auch beschrieben, scheint auch als Nebenwirkung auf. Eine Hypokaliämie ist eine Prädisposition zu Rhythmusstörungen. Deswegen gehört es dazu, diese Patienten auf Kalium zu überwachen; das ist aber ein Standard. Das Zweite. Es gibt eine erhöhte Rate von arteriellen Hypertonien, hoher Blutdruck, ebenfalls ein kardialvaskuläres Risiko, insofern ist es nicht erstaunlich, dass es sich so am Ende ausgewirkt hat, weil die Rate trotzdem niedrig ist, wenn man sie mit Chemotherapie vergleicht. Docetaxel wurde bisher nicht diskutiert. Das, was Sie sagen, dass es eine Reihe von Patienten gibt, die parallel Zytiga und Xofigo bekommen, sehr viele, das finde ich nicht so eine gute Idee. Ich mache das nicht; das ist eine Kombinationstherapie, das muss man extra evaluieren, das kann nicht Gegenstand hier sein, ist auch nicht so vorgesehen, auch wenn es im Einzelfall einmal passieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fiore, Frau Müller, Frau Grell.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Herr Ehrmann, ich bin Ihnen noch die Frage zur Kombination aus Xofigo und Abirateron schuldig. Hierbei kann es sein, dass Sie sich beziehen auf die IRA 223-Studie der Firma Bayer, die die Kombination im mCRPC untersucht. Hier fand sich für den aktiven Arm, also für den Kombinations-Arm, ein erhöhter Anteil von Todesfällen und Frakturen. Die einzelnen Gründe sind nicht bekannt, die Studie wurde dann unterbrochen. Ich möchte nur betonen: Es handelt sich hier um ein Problem oder um ein Nebenwirkungsprofil aus der Kombination aus beiden Medikamenten. Wenn man in dieser Studie den Vergleichs-Arm sieht aus ADT plus Abirateron ohne Kombination mit Xofigo, findet sich ein Toxizitäts- oder Sicherheitsprofil, was konsistent ist mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Abirateron.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Um es formal zu sagen: Es gibt sogar einen Rote-Hand-Brief zu der Kombination, dass man das nicht macht. Das muss dann auch in Ihrer Selbsthilfegruppe bitte kommuniziert werden.

(Zuruf Patientenvertreter)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da hat ausnahmsweise hat der Arzt entschieden. – So, Frau Müller, dann Frau Grell und dann Herr Vervölgyi.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal ganz kurz zurück zu den Folgetherapien, auch wenn wir das schon länger diskutiert haben. Ich habe mir jetzt diesen Leserbrief noch einmal angesehen; ich hoffe, es ist der richtige. Wenn es der ist, den ich hier gefunden habe von de Bono, dann geht es hier primär darum, dass lebensverlängernde Crossover-Therapien nicht erlaubt sind, so, wie ich das lese, und damit sozusagen der derzeitige Standard of Care im Studienprotokoll nicht zwingend abgebildet wäre. Dann wird weiter darauf eingegangen, dass vor diesem Hintergrund man darüber nachdenken müsste, Surrogatendpunkte besser zu definieren, um nicht angewiesen zu sein auf das Gesamtüberleben als harten Endpunkt; so verstehe ich das. Gut, damit ist natürlich eine Kritik verbunden dadurch, dass kein Crossover ermöglicht wurde. Es ist eine ganz starke ethische Kritik; das ist richtig. Aber sie basiert, wenn ich das richtig verstehe, darauf, dass man kein Crossover eigentlich zu einer wirksamen Therapie hat, und damit ist die wirksame Therapie ja unter anderem Abirateron, also Crossover wäre ja ein Wechsel zu Abirateron. In dieser Studie wird ja die Wirksamkeit von Abirateron Firstline überhaupt erst belegt. Richtig verstanden habe ich es jetzt nicht, inwiefern dieser Leserbrief, also über die ethische Kritik hinaus, die klar ist, die auch wirklich problematisch ist, dass das eben hier nicht vorgeschrieben wurde, unter der Annahme, dass es Evidenz dafür gibt, dass eine Frühtherapie nach Progress was hilft, nun wirklich aussagt, über die Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse. Ich habe das eher so verstanden, dass dort gesagt wird, dass ein Teil der Patienten im Comparator-Arm nicht die optimale Therapie erhalten hat, weil sozusagen im Protokoll das nicht erlaubt wurde. Aber ob das die Ergebnisse infrage stellt, das ist mir damit noch nicht ganz klar geworden. Wenn Sie vielleicht da noch einmal etwas dazu sagen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, dann Herr Metin.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich befürchte, dass ich auch nicht ganz verstanden habe, was Sie mich jetzt hier fragen. Aber noch einmal: Wenn Sie in einem Arm wie ADT einen Progress haben, dann – das ist ja jetzt schon ausführlich diskutiert worden – hängt es natürlich von der Interpretation des Arztes ab, ob er den PSA-Anstieg, den Anstieg der skelettalen Metastasierung usw. als Grund ansieht, die Therapie zu ändern. Sie betonen immer wieder, die Lebensverlängerungen wurden nicht bezeichnet, also wir wissen aus den anderen Zulassungen, dass Abirateron eine Lebensverlängerung hat, und wissen, dass neben Abirateron natürlich verschiedene andere Wirkstoffe auch lebensverlängernd sind. Wenn Sie in einer solchen Situation in einem Kontroll-Arm sehen, dass der Patient einen Progress hat und legen nicht fest im Protokoll, was dann zu passieren hat, dann riskieren Sie, dass dieser Patient möglicherweise, nicht immer, weil einige Situationen einfach nur Beobachtung bedeuten, untertherapiert wird. Das ist halt unser Kritikpunkt, das ist auch der Kritikpunkt von Herrn de Bono, dass lebensverlängernde Crossover-Behandlungen nicht erfolgt sind, weil sie nicht klar festgelegt wurden, in der STAMPEDE-Studie nicht richtig dokumentiert wurden auch, muss man sagen. Von daher kann daraus eine Untertherapie resultieren, das ist, glaube ich, relativ klar: Wenn ich in einem Vergleich, in einer kontrollierten Studie in einem Vergleichs-Arm einen Progress habe, jetzt einmal unabhängig davon, ob er behandlungsbedürftig ist oder nicht, und ich lege nicht ganz genau fest, entweder wann ich erneut behandle mit den verfügbaren besseren Therapien als ADT in der Situation, oder aber ich lege nicht genau fest, dass die Ärzte ganz klar dokumentieren müssen, warum sie nicht behandelt haben – das erscheint mir extrem wichtig in so einer Situation –, dass gerade die subjektive Einschätzung Tür und Tor öffnet wie beim

Prostatakarzinom, dann finde ich die Ergebnisse zumindest kritikwürdig und habe auch meine Zweifel, ob sie so in einer erneuten Studie Bestand hätten; darum geht es doch letztlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Dr. Fetscher, dann Herr Metin, Frau Grell, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich denke, der springende Punkt ist schon, das, was Sie ansprechen, Crossover, und wenn Sie sich die Antworten auf den Leserbrief anschauen, sagen beide Autoren: Die einen sagen, es wäre herausfordernd gewesen für den Kliniker, eine Crossover-Pflicht einzuführen, und in manchen Fällen wäre es vielleicht auch klinisch falsch gewesen. Das ist die eine Antwort. Die legen beide den Finger in diese Crossover-Wunde: Beide jaulen auf, beide sagen, ja, ja, das ist der Punkt des Designs dieser Studie; es ist eben kein Crossover-Design. Das kann man primär akzeptieren, aber in Kenntnis der Effekte dieser Substanz wäre ein Crossover-Design sicherlich auch adäquat und interessant für die öffentliche Gesundheitsvorsorge wahrscheinlich der bessere Weg gewesen. Es ist nun nicht unethisch, es nicht zu machen, aber man muss da auch auf die ethische Frage antworten: Wie wäre es ethisch besser gewesen, ein Crossover-Design einzuführen? Was hätten wir dann für Ergebnisse? Das, sagen beide Autoren, haben sie aus komplexen Gründen nicht gemacht, im Grunde genommen dokumentieren sie indirekt; die Entscheidung war halt die: Wir machen kein Crossover, denn natürlich führt das zu einer anderen Datenlage. Das ist die Entscheidung, die vor der Studie gefällt wurde. Und es ist nicht nur Abirateron, sondern es sind auch andere Substanzen, die quasi in diesem Bereich eingeführt hätten werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt zur Ergänzung Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, das ist nicht ganz richtig, was Sie sagen. Wenn Sie sagen, das sei ein Crossover-Design, dann ist das nicht korrekt. Das wäre eine Studie, ein Vergleich einer Kombinationstherapie mit einer festgeschriebenen Sequenz; aber das liegt hier nicht vor. Man hat hier eine Studie gemacht, eine Kombination mit der Standardtherapie, und dann ist einfach weiter behandelt worden wie bisher. Das bildet die Versorgungsrealität bisher ab. Ob dann jetzt in dem Gesundheitssystem, in dem diese Studie durchgeführt worden ist, möglicherweise mit einer längeren Latenz als vielleicht bei uns die Folgetherapie beim Progress gegeben worden ist, das mag sein, aber wir reden hier nicht von einem Crossover-Design, sondern das wäre, was Sie sagen, Kombination gegen Sequenz. Und das war hier nicht das Studiendesign, sondern das war Kombination gegen das, was wir bisher machen, also Versorgungsrealität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fiore.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Exakt diesen Punkt wollte ich auch noch einmal kommentieren und adressieren. Das Design und das Konzept der Studie, wenngleich wissenschaftlich interessant, waren nicht die Sequenz und nicht das Crossover, sondern der Vergleich von zwei Therapien im mHSPC, und der Endpunkt des Gesamtüberlebens bildet unseres Erachtens auch gewissermaßen die Sequenz in der Versorgungsrealität ab. Weil das jetzt thematisch passt, noch einmal zur Frage der Diskrepanz oder der Zeit zwischen PSA-Progression und Zeit zu lebensverlängernden Therapien, die nach 22 Monaten im Median im

ADT auftrat, so muss man sagen, dass die Zeit oder der Median zur Zeit bis zur lebensverlängernden Therapie für den Abirateron-Arm noch nicht aufgetreten ist. Wenn er denn aufgetreten wäre, erwarten wir ein gleiches Muster mit einem ähnlich großen Zeitraum im aktiven Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Metin, Sie noch ergänzend?

**Herr Metin (Janssen):** Ich wollte noch sagen: Wir haben unterschiedliche Anteile von Folgetherapien, STAMPEDE und LATITUDE, und trotzdem kommen beide Studien zu einem konsistenten Vorteil im Überleben. Daher bin ich der Überzeugung, dass das einen geringen Einfluss darauf gehabt hat, wie letztendlich das Überleben der Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Grell, Herrn Vervölgyi, Herrn Kuhn.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte noch einmal an Herrn Ehrmann anknüpfen zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja alle bereits festgestellt, dass wir doch jetzt mehrere Therapien haben, die lebensverlängernd sind, und da stellt sich natürlich schon folgende Frage: Wenn wir jetzt Patienten mit einem Prostatakarzinom, die ja viel länger leben als wir das früher hatten, und wir haben die duale Hemmung hier, müsste man nicht auf den vaskulären Endpunkt statt auf den kardiovaskulären Endpunkt alleine gucken?

Die zweite Frage ist: Was haben Sie für Daten erhoben zu Osteoporose? Beides sind ja Nebenwirkungen, die ich erwarte.

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

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Frau Grell, zur ersten Frage bin ich nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie hätten sich gewünscht, dass man differenzierter vaskuläre und kardiovaskuläre Nebenwirkungen unterscheidet?

**Frau Dr. Grell:** Ich frage mich, ob nicht ein Gesamtnebenwirkungsspektrum von vaskulären Nebenwirkungen hier eigentlich adäquater gewesen wäre.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Im Dossier aufgeführt und auch berichtet sind sämtliche Nebenwirkungen auf verschiedenen Ebenen, kardiale sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen für beide Arme. Ich denke, dass wir da im Dossier maximal transparent waren, und das Sicherheitsprofil für Abirateron ist über drei Zulassungsstudien hinweg konsistent. Deswegen bin ich mir anhaltend noch nicht sicher, ob ich Ihre Frage korrekt verstanden habe, was Sie sich da mehr gewünscht hätten. Zur Frage zu osteoporotischen Nebenwirkungen wurde beispielsweise auch die Rate der Frakturen in den Nebenwirkungen aufgeführt, wobei es sicherlich schwierig ist, osteoporotische Nebenwirkungen in Zuordnung zur antihormonellen Therapie zuzuordnen. Deswegen auch da die Frage, was Sie sich genau mehr gewünscht hätten.

**Frau Dr. Grell:** Das ist überhaupt nicht mein Punkt. Mein Punkt ist: Was ist nach sechs Jahren in der Folgetherapie, was sehen wir da dann im Vergleich an vaskulären und nicht nur kardiovaskulären Endpunkten? Also, was sehen wir bei der Osteoporose, der Warnhinweis oder die Ausföhrung kann auftreten, ja, kann bei jedem auftreten. Ihre

Fachinformation ist ja maximal vage; ich habe ja eine ganze Story bei den Aromatasehemmern auch hinter mir; da haben wir bis heute keine Daten. Also stellt sich doch die Frage: Was macht die Firma, um bei diesen Langlebern zu gucken, wie oft die Osteoporose auftritt, ob es Interventionen geben sollte, und für wen es Interventionen geben sollte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fiore und dann ergänzend Herr Professor Wörmann.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Ich glaube, jetzt habe ich Ihre Frage tatsächlich richtig verstanden. Betrachtet man die vorangegangenen Zulassungsstudien für Abirateron, liegen hier jetzt in Anbetracht der kurzen Überlebenszeiten in den mCRPC-Indikationen Langzeitdaten vor zum Sicherheitsprofil, zum Beispiel von Radkopf und Kollegen aus dem Jahre 2014 für die 302-Studie im mCRPC erste Linie. Hier sind auch die Sicherheitsdaten konsistent mit dem Bild, was sich in der klinischen Praxis gezeigt hat. Für die Studie LATITUDE, die hier vorliegt, ist eine Long Term Extension-Phase geplant, wo die Patienten auch im Hinblick auf das Sicherheitsprofil drei Jahre lang nachbeobachtet werden. Für spezifische osteoporotische Nebenwirkungen ist es so, dass in der Studie LATITUDE der Einsatz von Bisphosphonaten entsprechend den Zulassungen in den Ländern erlaubt war und auch durchgeführt wurde, und zwar in beiden Armen gleich verteilt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich unterstütze das in jedem Punkt. Ich will allerdings sagen, ich würde schon darauf bestehen, dass es kardial und vaskulär ist, weil die Hypokaliämie sich nur kardial zeigen würde, vor allem deswegen; insofern ist es höchst relevant. Für uns ist die Langzeitbeobachtung deswegen wichtig, weil bisher noch nicht diskutiert wurde, und wir in der klinischen Situation zurzeit entscheiden müssen bei den hormonsensitiven, metastasierten, ob wir Abirateron oder Docetaxel primär einsetzen. Sie haben im März hier zu Docetaxel entschieden, ich bin in der Kommission Offlabel mit drin, haben das ja auch intensiv diskutiert und haben schon das Problem, dass Docetaxel langfristig die Lebensqualität durch die Polyneuropathie beeinflusst. Und jetzt haben wir dagegen Abirateron zu werten. Ich persönlich bin mit der Osteoporose nicht so kritisch, wir sehen das nicht so intensiv, aber diese Patienten haben alle durchgehend die antihormonelle, die Androgendeprivation; das ist der Risikofaktor für die Osteoporose. Und, wenn metastasiert, hat die große Mehrzahl ossäre Metastasen. Das heißt, diese Patienten bekommen sowieso auch bei Leitlinie parallel Bisphosphanate, in STAMPEDE ist zu Zoledronat noch einmal getestet worden, wo ein Hinweis war, dass das auch einen Überlebensvorteil bringt, was im Moment kritisch diskutiert wird. Aber die Patienten kriegen Bisphosphanate oder Denosumab zusätzlich. Insofern glaube ich, dass Osteoporose hier nicht durchschlagen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Vervölgyi, Herr Kuhn.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte anknüpfen an die Daten zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja eben ausgeführt, Herr Fiore, dass Sie die Daten im Dossier vollständig dargestellt hätten. Ich habe dazu eine Rückfrage, und zwar ist es ja so, dass Sie in den Tabellen zu den

unerwünschten Ereignissen eine Häufigkeitsschwelle gewählt haben und alle unerwünschten Ereignisse für diese dann Überlebensanalysen geliefert haben, die eine gewisse Schwelle überschritten haben. Wenn man jetzt verschiedene SOC's anguckt, also die übergeordnete Systemorganklasse, dann gibt es einige davon, und dazu gehören auch jetzt, wo wir gerade beim Thema sind, die kardialen Ereignisse, zu denen keine Ergebnisse vorliegen, obwohl sie die Schwelle überschreiten. Können Sie da vielleicht ein bisschen was zur Systematik sagen, wie Sie da vorgegangen sind? Insbesondere ist das relevant, weil wir gesehen haben, dass in der SOC zu den SUEs, zu den kardialen Ereignissen ein deutlicher Nachteil von Abirateron zu sehen ist.

Eine andere Frage, die ich dazu noch habe, betrifft die SMQ zu Herzinsuffizienz und auch zu ischämischen Herzerkrankungen, die wir auch schon in der Dossierbewertung bemängelt haben, dass es da keine Auswertung zu schweren unerwünschten Ereignissen gibt, die Sie auch in der Stellungnahme nicht nachgeliefert haben.

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

**Herr Metin (Janssen):** Wenn man sich die schweren unerwünschten Ereignisse ansieht, dann sehen wir auf SOC-Ebene sowohl Vorteile als auch Nachteile, zum Beispiel Sie haben Recht: Wir haben bei Cardiac Disorders einen, wenn man sich die Time-to-Event-Analysen anguckt, Nachteil; aber genauso ist da auch ein Vorteil bei General Disorders and Administration Side Conditions. Für uns führt das Gesamtnebenwirkungsprofil von Zytiga zu keiner Abwertung des Gesamtvorteils von Zytiga in den anderen Endpunkten. Über alle Endpunkte ist hier ein konsistenter Vorteil von Zytiga sichtbar; insbesondere ist die Lebensqualität auch nicht beeinträchtigt. Wir sehen einen Vorteil im FACT-P Gesamt-Score, sodass wir überzeugt sind, dass Zytiga einen erheblichen Zusatznutzen insgesamt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das war nicht mein Punkt. Mein Punkt war, dass aus unserer Sicht die Daten nicht vollständig vorliegen, um das genau überprüfen zu können. Zum Beispiel zu SOC Cardiac Disorders, die sicherlich ist die Relevanz in dieser Fragestellung gegen zum Beispiel zu den schweren, wo keine Auswertung vorliegt, obwohl die von Ihnen selbst gewählte Schwelle – das war, glaube ich, 1 Prozent – deutlich überschritten wurde. Das ist meine Frage gewesen, warum Sie diese Daten im Dossier und auch in den Stellungnahmen nicht vorlegen.

**Herr Metin (Janssen):** Ich habe gesagt, die haben wir mit der Stellungnahme nachgeliefert, also wir haben für die Schwellen, die wir gewählt haben, also schwere unerwünschte Ereignisse ab zwei Patienten unerwünschte Ereignisse ab Grad 3/4 ab 1 Prozent und jegliche unerwünschte Ereignisse ab 5 Prozent haben wir auf Preferred-Term-Ebene und auf SOC-Ebene mit der schriftlichen Stellungnahme auch die Time-to-Events-Analysen eingereicht.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dann noch einmal ganz konkret zu der SOC-Cardiac Disorders schwere UE, das trifft bei 3 Prozent der Patienten im Abirateron-Arm zu. Dazu liegen keine Überlebenszeitanalysen vor, auch mit der Stellungnahme nicht, und diese würden ja wohl die Schwelle von zwei Patienten überschreiten, wenn ich mir die Gesamtpatientenzahl angucke,

komme ich da auf deutlich mehr als zwei Patienten. Da frage ich mich, warum diese Daten nicht vorliegen.

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

**Herr Metin (Janssen):** Meines Wissens ist diese Analyse mit der schriftlichen Stellungnahme noch einmal eingereicht. Aber ich kann gerne die Daten vorlesen, die liegen mir vor. Ich kann auch noch einmal anbieten, diese Daten nachzureichen, also meines Wissens haben wir sie mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht; diese können wir auch nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Müller? Dazu nicht, okay. – Herr Vergölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, noch eine Frage, und zwar zu den Attempt Uses, also zu den standardisierten Abfragen zu Cardiac failure und ischemic heart failure. Auch diese Daten liegen zu den schweren UEs in den Stellungnahmen nicht vor. Das haben wir mehrfach geprüft, also da können Sie noch einmal gucken. Wenn Sie meinen, sie liegen vor, schön, aber wir haben sie tatsächlich nicht gefunden.

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

**Herr Metin (Janssen):** Das können wir gerne prüfen und dann nachreichen. Aber meines Wissens müssten wir das eingereicht haben, aber ansonsten ist es kein Problem, sie nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Kuhn, Frau Müller.

**Herr Kuhn:** Ich würde noch einmal ganz kurz zu den Folgetherapien zurückkommen. Es wurde ja gerade vermutet, dass die Rate bzw. die Zeit bis zur Folgetherapie auch von den Studienzentren abhängig sein kann, weil ja insbesondere Enzalutamid als relativ teurer Wirkstoff vielleicht nicht überall zur Verfügung steht. Gibt es denn da Analysen des pharmazeutischen Unternehmers, die zeigen, dass zum Beispiel in West- und Zentraleuropa die Zeit bis zur Folgetherapie oder die Rate der Folgetherapien höher war als in den anderen Studienzentren?

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

**Herr Metin (Janssen):** Diese Analysen liegen nicht vor. Wir haben eine Subgruppenanalyse gemacht für die Region, und die zeigt keine Heterogenität, sodass von keiner Effektmodifikation für das Gesamtüberleben auf Basis der Region auszugehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Frau Grell oder ein anderer Punkt? – Dann Frau Grell, danach Frau Müller.

(Frau Dr. Grell: Anderer Punkt!)

– Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal kurz zurück, also teilweise wurde das schon beantwortet von Ihnen, Herr Professor Wörmann, einfach zur Frage, wie in der Praxis und in der Klinik, auch gerade vor dem Hintergrund der Nebenwirkungsprofile, die Entscheidung zwischen Abirateron und Docetaxel fällt. Ich weiß, das ist ein heikler Punkt hier, ich würde es gerne trotzdem noch einmal einfach vielleicht von den Klinikern der AkdÄ hören, die sich ja bis jetzt dazu noch nicht geäußert haben. Es haben beide Fachgesellschaften angemerkt, dass inzwischen eben Docetaxel Add-on ebenfalls Standard ist neben der Androgendepression. Wenn Sie vielleicht dazu auch noch etwas sagen könnten, wie Sie das sehen.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Also, die Zahl der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die ich behandle, ist überschaubar, vielleicht sechs bis sieben im Jahr. Ich persönlich würde es trotzdem ähnlich sehen; ich halte Docetaxel in dieser Situation für eine toxischere Substanz, auch wenn man sie fraktioniert verabreicht, und ich glaube, ich würde in der Situation in jedem Fall Abirateron oder Enzalutamid vorziehen.

Aber ich möchte, weil ich mich eigentlich schon gemeldet hatte und übersehen wurde, noch ein Wort zu Herrn Grimm sagen. Herr Grimm, ich stimme Ihnen vollkommen zu, dass dieses Design nicht zur Diskussion stand. Aber einen anderen Punkt können wir natürlich nicht verschweigen. Wir haben, wenn wir ein solches Design wählen und die Folgetherapien nicht klar definieren, dann natürlich die Situation, dass wir, da der frühere Progress auftritt, da einen klaren Befund haben. Aber einen klaren Befund hinsichtlich des Überlebens werden wir nur dann haben, wenn im Kontroll-Arm ADT nach einigermaßen klar definierten Kriterien eine lebensverlängernde Therapie verwendet wird, denn sonst würde man die Lebenszeitverlängerung, die sich ja auch in einem gewissen Rahmen hier abspielt, gar nicht zeigen können. Also, es geht jetzt nicht um Crossover-Design, das sehe ich ganz genauso, wie Sie es dargestellt haben. Aber es geht darum, dass, wenn man die Folgetherapie besser definiert hätte oder auch besser dokumentiert hätte, möglicherweise diesen Vorteil im Überleben in dem patientenrelevanten Endpunkt Überleben gar nicht hätte zeigen können. Das ist der Grund, weshalb wir es kritisiert haben; nicht das Design Crossover.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Diese Frage der Entscheidung, Frau Müller, zwischen Docetaxel und Abirateron ist klinisch eine schwierige. Wir gehen im Moment davon aus, dass der Median Überlebenszeit von beiden etwa zwischen zwölf und 15 Monaten liegt, also auch schon deutlich mehr ist als dies in der Zweit- und Drittlinientherapie herauskommt. Wir haben uns in der S3-Leitlinie versucht, weise zu entscheiden und haben geschrieben, dass der Patient aufgeklärt werden soll mit der starken Empfehlung, dass beide Therapien zu einer Lebenszeitverlängerung führen können, dazu das Docetaxel und Abirateron. Und dann haben wir aufgeschlüsselt: Wenn der Patient sich für A oder B entscheidet, dann soll er bei Chemo Docetaxel und bei antihormoneller Therapie Abirateron bekommen, weil das in der Situation eben zugelassen ist. Wir merken durchaus inzwischen, dass es eine Abstimmung mit den Füßen ist. Die Chemo hat kein gutes Image bei den Patienten und die Chance, nicht

Chemo zu kriegen, sondern mit Abirateron anzufangen, hat deutlich eine Präferenz bei den Patienten, das ist unsere Erfahrung; Sie dürfen widersprechen.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, das kann man unterstreichen, das ist ganz klar, dass die Patienten eher Richtung Hormone, Hormontherapie gehen, auch aus Sicht eines Behandlers. Wenn jemand sechs Zyklen Docetaxel bekommen hat, dann sind die Patienten, auch wenn das eine ambulante und während der Therapie relativ gut verträglich sind, am Ende der Therapie schon gezeichnet durch die Chemotherapie, vor allem durch die Polyneuropathie, und da ist einfach die Kombination aus Abirateron und einer Hormontherapie einfach besser verträglich. Also, ich denke, auch die Behandler werden dann mit den Füßen abstimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Ehrmann.

**Herr Ehrmann:** Ich kann nur sagen, wenn Patienten in die Selbsthilfegruppe kommen, wurden die vom Arzt selten darüber informiert, dass es außer der ADT noch die Option Docetaxel Offlabel gibt, die ja Offlabel ist, sondern die haben das dann aus dem Internet erfahren und dann gefordert, dass sie Docetaxel bekommen. Ich kann nur sagen: Bei den Männern, die ich kenne, eher jüngere Männer, also unter 65, hat das sehr gut angesprochen, also eine weitgehende Remission der Knochenmetastasen und eine vollkommene Remission der Lymphknotenmetastasen unter Docetaxel. Die haben in diesem Alter zumindest Docetaxel sehr gut vertragen, also die Neuropathien waren minimal bei den Leuten, die ich kenne. Also man kann kaum so pauschal sagen, es ist ganz klar, was aus Patientensicht sinnvoller ist; ich würde sogar sagen, zumindest bei sehr fitten und jüngeren Patienten wäre es aus meiner Sicht sinnvoller, zuerst Docetaxel zu nehmen, weil eben diese Kreuzresistenzen dann später auftreten zwischen Enzalutamid und Abirateron vielleicht vermieden werden können oder mindestens verzögert werden können. Deswegen ist für mich die Frage gar nicht so einfach. – Danke.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zu STAMPEDE. Das eine ist: Sie haben ja ausgeführt, dass Sie als Sponsor von STAMPEDE trotzdem nicht die Auswertungen zur Verfügung haben, was ja ein bisschen schwer verständlich ist. Vielleicht führen Sie das noch einmal aus, ob Sie tatsächlich keine weiteren Auswertungen außer OS bis heute zur Verfügung haben. Dann sehe ich eine Diskrepanz. In der Anhörung zu Docetaxel hat Ihre Firma ja darauf hingewiesen, dass STAMPEDE eine Nicht-Industrie-Studie ist und von daher die Qualität doch zweifelhaft wäre, und jetzt reichen Sie sie hier ein und bewerten Sie mit der besten Qualität. Da hätte ich einfach gerne einmal die Auflösung dieses Rätsels.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sind wir mal gespannt. – Herr Sindern bitte. – Sie schreiben sich auch alles auf, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Alles im Kopf.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Also, zu der ersten Frage da kann ich gerne antworten, danach wird der Kollege Herr Kleining sie beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ja auch die Fangfrage, die zweite.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Es geht zu der Unterstützung der STAMPEDE-Studie, das ist auch transparent dargestellt, dass wir die Studie finanziell unterstützt haben, aber wir sind nicht der Sponsor. Von daher haben wir auch nur einen eingeschränkten oder auch keinen automatischen Zugriff auf diese Studiendaten. Eigentümer dieser Studie ist das Medical Research Council. Wir können hier als Unternehmen einen Antrag auf Einsicht in die Daten stellen; darüber entscheidet dann das MRC. Wir hatten natürlich ein großes Interesse an diesen Daten. Das gilt im Übrigen nicht nur für Deutschland, sondern auch für andere Länder, die das auch im HTA-Verfahren genutzt hätten. Daher haben wir bereits sehr früh den Kontakt zu der Studiengruppe gesucht, also zu der Zeit der Dossiererstellung. Diese Gespräche fanden und sie finden auch jetzt zwischen unseren europäischen Kollegen und der Studiengruppe in England statt. Das Ziel war, hier Zugang zu den Daten zu bekommen, weil zur Einreichung bei Zulassungsbehörden, aber auch HTA-Behörden, also zum Beispiel auch für das NICE. Diese Gespräche sind bislang nicht zu einem Abschluss gekommen. Wir hätten auch gerne die Daten gehabt, haben sie aber nicht bekommen. Insofern sind die jetzt im Dossier dargestellten und aufbereiteten Daten die, die uns zur Verfügung standen, und ich denke, wie die Anhörung bislang gezeigt hat, sind sie auch durchaus als aussagekräftig anzusehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Teil der Frage. Wer durfte das machen?

**Herr Kleining (Janssen):** Ich probiere gerne, es aufzuklären. Das waren ja auch wir, die wir uns damals unterhalten haben. Ich denke, da haben Sie mich auch missverstanden, Frau Grell. Mir ging es nicht darum, die STAMPEDE-Studie zu diskreditieren, sondern mein Argument war, dass die gesamte Evidenz, die zu Docetaxel und zu Abirateron zur Verfügung steht, eben in der Robustheit und Breite der Evidenz nicht zu vergleichen ist. Die STAMPEDE-Studie haben wir für beide Präparate. Mein Punkt war mehr, was es über die STAMPEDE hinaus an Evidenz gibt, und da haben wir eben bei Abirateron die Zulassungsstudie LATITUDE mit einer sehr robusten Evidenz und bei Docetaxel die CHARTED- und die GETUG-Studie, die unseres Erachtens eben in der Breite und Robustheit der Evidenz nicht mit der Zulassungsstudie LATITUDE zu vergleichen sind.

Der zweite Punkt ist noch der, den Herr Sindern eben noch kurz erwähnt hat: Es ist nun einmal so, dass in der STAMPEDE-Studie noch nicht alle Daten publiziert sind und nicht alles, beispielsweise Lebensqualität zu Docetaxel und zu Abirateron, vorliegen.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich habe trotzdem zwei ganz kurze Fragen. Wir leben in einer Zeit von Data Sharing. Sie sind Financier oder Unterstützer von STAMPEDE, Sie sind daran beteiligt, sind an der Erstellung der Publikation beteiligt, an der Erstellung der Metaanalyse. Ich finde es vollkommen inakzeptabel, jetzt unabhängig davon, ob das ein pharmazeutischer Unternehmer ist oder eine wissenschaftliche Organisation, dass bei der Publikation einer so wichtigen Studie dann nicht die Daten auf dem Tisch liegen, eine Transparenz hergestellt wird, und Sie nicht die Fragen, die auch ja in der Bewertung des IQWiG auftauchen, beantworten können. Das finde ich, jetzt unabhängig vom

pharmazeutischen Unternehmer, insgesamt vollkommen inakzeptabel, insbesondere für die Patienten, die unter derartiger Intransparenz leiden.

Der zweite Punkt ist: In der STAMPEDE-Studie gab es ja auch diesen experimentellen Arm mit Docetaxel/ADT. Da Sie ja zumindest finanziell beteiligt waren, dieser Arm rekrutiert nicht mehr; es wäre ja interessant, dass man diese Daten auch irgendwann auch einmal sehen würde, auch vor dem Hintergrund und der Bemerkung von Herrn Ehrmann, dass jüngere Patienten ja durchaus auch für Docetaxel geeignete Patienten sind. Man hat – das ist jetzt eine reine Vermutung – ja wirklich die Vermutung, dass hier auch Daten zurückgehalten werden aus Gründen, die wir, glaube ich, so nicht akzeptieren können.

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

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ich würde das sonst auch am Ende noch einmal sagen. Aber noch einmal: Wenn Sie sagen: Daten zurückhalten; an der Stelle haben wir sicher keine Daten zurückgehalten. Wenn wir sie hätten, hätten wir sie auch publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, letzte Frage, und dann.

**Frau Dr. Grell:** Das ist auch die interessanteste Frage. Die Frage, die Herr Ehrmann ja aufgemacht hat: Was ist die richtige Sequenz? Das ist ja nicht das Wunschkonzert; sondern, was ist letztlich für das Overall Survival die richtige Sequenz, das ist jetzt die Frage, die auch die EMA an mehreren Stellen diskutiert: Sollte man mit Docetaxel starten, oder sollte man mit der dualen Hormontherapie starten? Wissen Sie, ob es Überlegungen gibt, so etwas zu testen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt muss der (?) wieder ran.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Mir ist keine Studie bekannt, die das testet. Das ist natürlich auch schwierig bei den vielen Therapien, die wir heutzutage zur Verfügung haben. Eine Studie wird jetzt demnächst zu Ende rekrutieren, die wird die Chemohormontherapie gegen die Chemohormontherapie testen. Da laufen mehrere, das heißt möglicherweise werden wir dann nicht mehr mit einer Kombination, sondern mit einer Triple-Therapie in Zukunft starten.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch eine ganz andere Frage zu dem, was Sie, Herr Professor Hecken, am Anfang gesagt haben, zur Definition von Hochrisiko. Da haben Sie die Kriterien, also zwei der drei Kriterien, größer/gleich drei Knochenmetastasen, Vorhandensein von viszeralen Metastasen und einen Gleason-Score von acht und größer. In der LATITUDE-Studie wurde das ja auch schon einmal abgeändert. Da war anfangs der Knochenschmerz auch mit dabei. Dann haben Sie noch einmal bei den Patientenzahlen eine alternative Operationalisierung gemacht für Patienten mit einer hohen Tumorlast. Könnten Sie da vielleicht für mich ein bisschen Ordnung reinbringen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fiore startet den ersten Ordnungsversuch; wenn das nicht gelingt, dann gehen wir weiter.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Vielleicht beginne ich mit der zweiten oder mittleren Frage zur Änderung der Hochrisikoeinschlusskriterien in der Studie LATITUDE. Das wurde im EPAR auch so dargelegt, möglicherweise etwas missverständlich; hier war es kein klassisches Amendement, während der laufenden Studie, wo die Kriterien in der jetzt dargelegten und auch in der Fachinformation verankerten Form geändert wurden, sondern vor Beginn der Studie. Es war also kein Amendement, sondern eine Diskussion mit dem Scientific Advice Comitee, und, bevor auch nur ein Patient eingeschlossen wurde, wurden diese Kriterien geändert. Zur Frage der Robustheit oder zur Evidenz dieser Kriterien, die hier vorliegen, ist je nach Vorhandensein von Hochrisikokriterien im mHSPC das mediane Überleben von diesen Patienten sehr unterschiedlich. Unseres Erachtens haben sich dabei drei Faktoren zum Hochrisiko etabliert und haben auch die beste Evidenz, nämlich die Anzahl der Knochenmetastasen, die Höhe des Gleason-Score und Ja-Nein-Vorhandensein von Viszeralmetastasen. Wie gesagt, in der Zusammenschau aller Daten hat die als Kriterium in der Studie LATITUDE die beste Evidenz, und die zugrundeliegenden Parameter werden unseres Erachtens in der klinischen Routineversorgung auch erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen):** Ich glaube, die zweite Frage war bezüglich der Patientenzahlen, richtig? – Genau da haben wir in Modul 3 beide Definitionen angewandt, quasi als Sensitivitätsanalyse. Das Hochrisikokriterium ist die engere Definition, die haben wir als untere Schwelle genommen, und das High-Volume-Kriterium ist die breitere Definition, die haben wir als obere Schwelle genommen. Der wahre Wert ist wahrscheinlich dazwischen, sodass wir bei beiden Definitionen die Spanne angegeben haben. Noch einmal zur Stellungnahme zur Diskussion eben. Ich habe jetzt noch einmal in unserer Stellungnahme nachgeguckt und tatsächlich haben wir diese Daten mit eingereicht, also, zu den unerwünschten Ereignissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Vielleicht noch zu den Risikoparametern. Ich glaube, ich nehme es einmal an, jedenfalls sind wir uns relativ einig, dass ein hoher Gleason-Score ein Risikofaktor ist und die viszerale Metastasierung auch. Problematisch ist halt die Tumorlast, die jetzt hier ausgedrückt wird durch die Zahl der Metastasen, das waren hier jetzt drei, in CHARTEED waren es dann vier, und die mussten dann mindestens noch einer außerhalb des Achsenskeletts sein. Das Problem ist: Wir können halt Knochenmetastasen schwer messen. Also hat man sich hier auf eine Zahl festgelegt, die, glaube ich, schwierig ist, zu sagen, sind das drei, vier, fünf oder acht. Aber ich glaube, die beiden anderen Parameter sind relativ hart.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, um es noch komplizierter zu machen. Ganz grundsätzlich ohne jede Frage sind wir nicht gegen Docetaxel, das ist hochwirksam, wie Sie sagen, das macht Remission, aber es sind eben zwei valide Optionen, aber die Frage zur Sequenz, die Sie machen; wir haben zwei Sequenzdiskussionen. Die erste Frage ist: Docetaxel oder Abirateron erst? Und die zweite Frage ist: Enzalutamib oder Abirateron Second. Auch da ist die Frage der Kreuzresistenz, womit man anfängt. Da gibt es eine

Studie dazu, die das randomisiert, die ersten Daten publiziert, aber noch nicht die Überlebensdaten. Das macht es nicht einfacher. Sie sagten, es ist kein Wunschkonzert, ein bisschen schon, die Patienten müssen schon mitgenommen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und ich sage mal für mich: Auf das Wunschkonzert verzichte ich auch gerne in der Situation. – Jetzt habe ich noch Herrn Fiore.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Frau Grell, auch noch einmal zur Frage der Sequenz ist nicht Teil der Anhörung des Themas der Anhörung, aber für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom wird die Frage der Sequenz durch die kanadische Studie von Chi und Kollegen weiter beleuchtet und möglicherweise erwarten wir hier die ersten Daten in diesem Jahr, sodass wir zumindest für das mCRPC weitere klinische Hinweise zur Sequenz bekommen. Wie gesagt, aber nicht im Hinblick auf die Frage mHSPC Start Docetaxel/Abirateron und dann die folgende Sequenz, sondern wirklich umschrieben an mCRPC; das wollte ich noch einmal anführen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir es. Herr Sindern, fangen Sie mal an.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie können auch sagen, Docetaxel, das ist keine vernünftige Option, dann arbeiten Sie sich so langsam heran, und dann machen Sie mal die Studien durch, und dann sind wir so in einer halben Stunde fertig. – Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Die abschließenden Worte. Sie sagten, wir sind, glaube ich, jetzt schon über die Zeit. Ich denke, wir hatten ein wichtiges oder ein Hauptthema, was immer wieder kam; das war das Thema der Folgetherapien und der Bedeutung, die das jetzt für die Aussagekraft hat. Ich meine, insgesamt haben wir zwei große RCTs, die auch zu sehr konsistenten Ergebnissen kommen. Von daher, glaube ich, war jetzt nicht die Frage, ob hier ein Zusatznutzen und ein Überlebensvorteil bestehen, sondern wie groß sie sind. Ich denke, wichtig ist, dass es RCTs sind, das heißt also, die Unsicherheit, die möglicherweise mit der fehlenden Dokumentation kommt, betrifft dann beide Arme. Auch das natürlich vorhandene ethische Problem, wenn ein Crossover nicht möglich ist, ist natürlich ein wichtiges Thema. Ich glaube, dem begegnet man in diesen Studien dadurch, dass es dann ein unabhängiges Gremium gibt, was dann auch über die Entblindung entscheidet.

Wir müssen auch sehen: Hätten wir ein Crossover, wäre es auch schwer, den Vergleich zur zVT auch richtig darzustellen. – Damit möchte ich meine abschließenden Worte beenden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die letzte Stunde und 15 Minuten, in denen wir ein paar wichtige Fragestellungen zumindest mal etwas vertiefen konnten. Wir werden das einzubeziehen haben.

Ich bedanke mich bei Ihnen und erkläre die Anhörung für beendet. Wir müssten dann noch einmal ein paar Minuten kurz nachberaten. Für die Herrschaften, die jetzt noch dableiben müssen, die müssen auch noch einmal gerade raus. Dann machen wir weiter.

Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:22 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-008-Abirateronacetat**

Stand: März 2017

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

### Abirateronacetat

[zur Behandlung des hormonsensitiven metastasierten 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 Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Orchiektomie</li><li>- Strahlentherapie</li></ul>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse im Anwendungsgebiet: 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analagon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analagon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatiotestis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist. (FI Flutamid-CT 250 mg Tabletten, Stand: November 2014)
Bicalutamid L02BB03 Bicalutamid medac	Bicalutamid medac ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analagon-Therapie oder einer operativen Kastration. (FI Bicalutamid medac, Stand: Dezember 2015)
Buserelin L02AE01 Profact®	Profact® Depot 9,45mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact® Depot 9,45mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt. (FI Profact® Depot 9,45 mg, Stand: Juni 2015)
Cyproteron G03HA01 Androcur®	Beim Mann 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. (FI Androcur® 50 mg Tabletten, Stand: September 2014)
Degarelix L02BX02 FIRMAGON	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom. (FI FIRMAGON 80 mg, Stand: Oktober 2014)
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. (FI Zoladex® 3,6 mg, Stand: April 2015)
Leuprorelin	ELIGARD 22,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms [...] indiziert.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L02AE02 ELIGARD	(FI ELIGARD 22,5 mg, Stand April 2015)
Triptorelin L02AE04 Pamorelin LA	Pamorelin LA 3,75mg ist indiziert zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. (FI Pamorelin® LA 3,75 mg, Stand: März 2016)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe

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

### **Inhalt**

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	3
Cochrane Reviews.....	4
Systematische Reviews .....	9
Leitlinien .....	28
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	59
Literatur:.....	61

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Prostatakarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 31.01.2017 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 2264 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 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Indikation:

Mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem, hormonnaivem Prostatakarzinom.

Abkürzungen:

ADT	Androgen deprivation therapy
AE	Adverse event
Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAB	Complete androgen blockade
CAD	Continuous androgen deprivation
CCO	Cancer Care Ontario
CSM	Cancer specific mortality
CSS	Cancer specific survival
CT	Chemotherapy
CVD	Cardiovascular disease
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
EAU	European Association of Urology
EBRT	External beam radiation therapy
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
IAD	Intermittent androgen deprivation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
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
NSAA	Non-steroidal anti-androgen
OS	Overall survival
PC	Prostata carcinom
PFS	Progression free survival
QoL	Quality of life
RCT	Randomised control trial
RT	Radiotherapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematic review
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

### **IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse**

Es sind keine relevanten IQWiG Berichte /G-BA Beschlüsse vorhanden.

## Cochrane Reviews

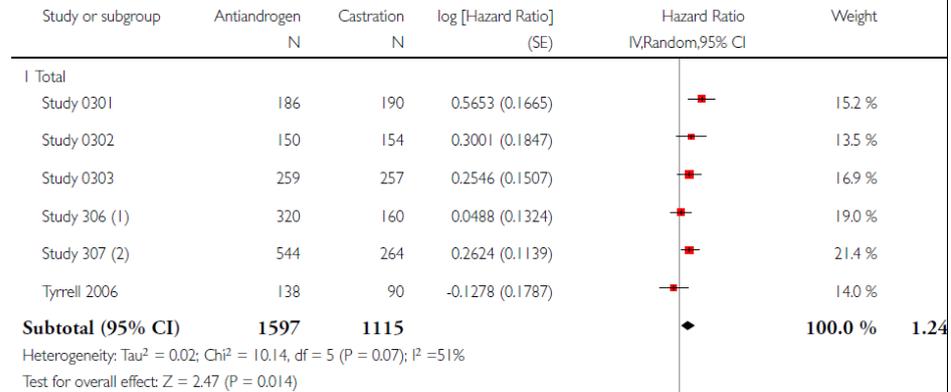
<p><b>Kunath F et al., 2014 [8]</b></p> <p><b>Non-steroidal anti-androgen mono-therapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration mono-therapy for advanced prostate cancer (Review)</b></p>	<p><b>1. Fragestellung</b></p> <p>1. To assess the effects of non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for treating advanced stages of prostate cancer.</p> <hr/> <p><b>2. Methodik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Population</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• men at advanced stages of prostate cancer who had not received prior androgen suppression therapy</li> <li>• prostate cancer that had spread locally outside the prostate gland (locally advanced, T3-4, N0, M0), to regional lymph nodes (local to regionally advanced, T1-4, N1, M0), to the bones or to other areas (advanced, T1-4, N0-1,M1), or those who had recurrent disease after local therapy.</li> <li>• No exclusions were based on age or ethnicity.</li> </ul> </li> <li>• <b>Intervention:</b> non-steroidal antiandrogen monotherapy</li> <li>• <b>Komparator:</b> medical or surgical castration monotherapy</li> </ul> <p>We defined medical castration monotherapy as androgen suppression therapy using LHRH agonists (e.g. leuprorelin, goserelin, buserelin, triptorelin).</p> <p>Bilateral surgical castration included total and subcapsular techniques.</p> <p>This review did not consider maximal androgen blockade (combination therapy of antiandrogens with medical or surgical castration). However, we did not exclude trials that used antiandrogens as short-term flare protection for up to four weeks after medical castration.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Endpunkte</b></li> </ul> <p>Primary outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Overall survival</li> <li>• Secondary outcomes</li> <li>• <u>Cancer-specific survival</u> (we assessed data for cancer-specific mortality because data for cancer-specific survival were not available).</li> <li>• <u>Treatment discontinuation due to adverse events</u></li> <li>• <u>Clinical progression</u> (time from random assignment to progression; determined by an increase in prostatic dimension, appearance of new or increase in existing bone or extraskeletal metastases confirmed by imaging or physical examination).</li> <li>• Biochemical progression (time from random assignment to progression; determined by an increase of more than 25% in</li> </ul>
---	--

	<p>serum PSA concentration from the nadir value on two determinations).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Treatment failure</u> (determined by death; disease progression, i.e. an increase in prostatic dimensions, appearance of new or increase in existing bone or extraskelatal metastases confirmed by imaging or physical examination; addition of other systemic therapies for prostate cancer; loss to follow-up; refusal to begin or continue with randomly assigned therapy; or discontinuation due to adverse events or for other reasons).</li> <li>• <u>Adverse events</u>, such as breast pain, pelvic pain, bone pain, back pain, headache, abdominal pain, general pain, gynaecomastia, constipation, diarrhoea, vomiting, cardiovascular events, hypertension, loss of sexual interest, asthenia, insomnia, hot flashes, night sweats, anaemia, hepatic enzyme increase, rash, pruritus, dyspnoea, infection, pharyngitis, arthritis, sinusitis, urinary tract infection, dizziness, haemorrhage, haematuria, nocturia, urinary frequency, urinary retention, oedema, anorexia, gastrointestinal disorders, loss of sexual function and lethargy, as well as <u>serious adverse events</u> (defined as adverse events causing death or events that are life threatening, require inpatient hospitalisation, result in persistent or significant disability/ incapacity or require intervention to prevent permanent impairment or damage).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> bis 23. Dezember 2013</li> <li>• <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 11/ 3060</li> </ul> <p>2. <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> followed the domain-based evaluation as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</p>
	<p>3. <b>Ergebnisdarstellung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Included studies poorly conducted, the quality of evidence was moderate, further research is likely to have an important impact on our confidence in the accuracy of results</li> <li>• no indication of publication bias found by funnel plot asymmetry analysis <u>for primary outcome</u>, risk of publication bias might be low</li> </ul> <p><b><u>Overall survival (OS)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 studies (Study 0301; Study 0302; Study 0303; Study 306; Study 307; Tyrrell 2006) with 2 712 randomly assigned participants measured OS</li> <li>• <u>quality of evidence</u> for this outcome was <u>moderate</u> (Summary of findings for the main comparison)</li> <li>• OS significantly decreased when non-steroidal antiandrogens were used as opposed to castration</li> </ul>

- random-effects model for heterogeneity ( $I^2 = 51\%$ ): HR 1.24, 95% CI 1.05 to 1.48

Comparison: I Non-steroidal antiandrogen monotherapy versus LHRH agonists or surgical castration monotherapy

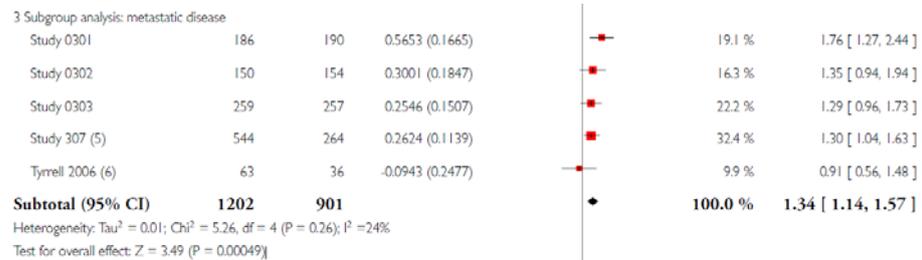
Outcome: I Overall survival



- sensitivity analysis for heterogeneity: after exclusion of the smallest study (Tyrrell 2006), results still showed significant differences with lower heterogeneity (HR 1.31, 95% CI 1.12 to 1.53,  $I^2 = 33\%$ )

#### Subgroup: disease stage

- 6 studies (Study 0301; Study 0302; Study 0303; Study 306; Study 307; Tyrrell 2006) showed that OS significantly decreased with non-steroidal antiandrogens in participants with metastatic disease when compared with castration (HR 1.34, 95% CI 1.14 to 1.57, 2103 participants)



#### Treatment discontinuation due to adverse events (AE)

- 8 studies (Boccon-Gibod 1997; Dockery 2009; Sieber 2004; Smith 2004; Study 0301; Study 0302; Study 0303; Tyrrell 2006) with 1 559 randomly assigned participants reported data on treatment discontinuation due to AE
- Non-steroidal antiandrogens significantly increased the rate of withdrawal due to adverse events (RR 1.82, 95% CI 1.13 to 2.94)
- Smith et al 2004: 2 participants in the leuprorelin group discontinued treatment early as the result of adverse events such as hot flashes and fatigue, treatment with bicalutamide

was interrupted in one participant for three months because of elevated liver enzymes

- Sieber et al 2004: 5 of 9 participants who withdrew from the study in the bicalutamide group discontinued treatment as the result of asthenia
- Dockery 2009: 2 participants withdrew because of impotence (one in each group for bicalutamide and castration), 2 withdrew because of a skin reaction (both in the bicalutamide group)
- Study 0303: 6 participants discontinued treatment (3 with rash and 1 with constipation)
- Study 0302: 3 participants withdrew from the study (in the group treated with bicalutamide, one withdrew because of gynaecomastia and back pain; in the group treated with castration, one withdrew because of severe hot flashes)
- Boccon-Gibod et al 1997: 4 participants discontinued therapy; 2 were suffering from nausea or vomiting, 1 reported diarrhoea and another showed an increase in hepatic enzymes before discontinuing therapy

#### **clinical progression**

- 7 studies (Sciarra 2004a; Study 0301; Study 0302; Study 0303; Study 306; Study 307; Tyrrell 2006) with 2 591 randomly assigned participants included in meta-analyses for clinical progression
- non-steroidal antiandrogens significantly increased clinical progression:
  - one year: risk ratio (RR) 1.25, 95% CI 1.08 to 1.45, 5 studies, 2 067 participants;
  - 70 weeks: RR 1.26, 95% CI 1.08 to 1.45, 6 studies, 2 373 participants;
  - two years: RR 1.14, 95% CI 1.04 to 1.25, 3 studies, 1 336 participants
- subgroup analyses: nonsteroidal antiandrogens, compared with castration, less favourable for clinical progression in men with metastatic disease

#### **Treatment failure**

- 6 studies (Boccon-Gibod 1997; Study 0301; Study 0302; Study 0303; Study 306; Study 307) with 2 411 randomly assigned participants reported data on treatment failure
- non-steroidal antiandrogens significantly increased treatment failure:
  - one year: RR 1.19, 95% CI 1.02 to 1.38, 4 studies, 1 539 participants;
  - 70 weeks: RR 1.27, 95% CI 1.05 to 1.52, 5 studies, 1 845 participants;

- two years: RR 1.14, 95% CI 1.05 to 1.24, 2 studies, 808 participants
- subgroup analyses: nonsteroidal antiandrogens, compared with castration, less favourable for treatment failure in men with metastatic disease

**Adverse events / serious adverse events**

- AEs risk decreased when non-steroidal antiandrogens were used
  - hot flashes (RR 0.23, 95% CI 0.19 to 0.27, 9 studies, 2 774 participants),
  - haemorrhage (RR 0.07, 95% CI 0.01 to 0.54, 2 studies, 546 participants),
  - nocturia (RR 0.38, 95% CI 0.20 to 0.69, 1 study, 480 participants),
  - fatigue (RR 0.52, 95% CI 0.31 to 0.88, 1 study, 51 participants),
  - loss of sexual interest (RR 0.50, 95% CI 0.30 to 0.83, 1 study, 51 participants),
- 3. urinary frequency (RR 0.22, 95% CI 0.11 to 0.47, 1 study, 480 participants)

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

Currently available evidence suggests that use of non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with medical or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer is less effective in terms of overall survival, clinical progression, treatment failure and treatment discontinuation due to adverse events. Evidence quality was rated as moderate according to GRADE. Further research is likely to have an important impact on results for patients with advanced but non-metastatic prostate cancer treated with non-steroidal antiandrogen monotherapy. However, we believe that research is likely not necessary on non-steroidal antiandrogen monotherapy for men with metastatic prostate cancer. Only high-quality, randomised controlled trials with long-term follow-up should be conducted. If further research is planned to investigate biochemical progression, studies with standardised follow-up schedules using measurements of prostate-specific antigen based on current guidelines should be conducted.

**5. Kommentar zum Review**

*Reviewpopulation umfasst verschiedene Stadien (lokal fortgeschrittenes PC bis hin zu fortgeschrittenes PC mit Fernmetastasen)*

## Systematische Reviews

<p><b>Ramos-Esquivel A. et al., 2016 [15].</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and toxicity of androgen-deprivation therapy (ADT) plus chemotherapy in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer</p>
<p><b>Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials</b></p> <p>Zur Docetaxel-Fragestellung siehe auch:</p> <p>Botrel TE et al., 2016 [3]</p> <p>Tassinari D, et al. 2016 [16]</p> <p>Vale, C.L. et al. 2016 [17]</p>	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with newly diagnosed metastatic PCa  <b>Intervention</b> chemotherapy plus ADT  <b>Komparator:</b> ADT alone  <b>Endpunkt:</b> OS; biochemical PFS, clinical PFS, AE</p> <p><b>Recherche:</b> in MEDLINE, EMBASE, and The Cochrane Central Register of Controlled Trials; Proceedings of the American Society of Clinical Oncology annual meeting, American Society of Clinical Oncology Genitourinary Symposium meeting and European Society of Medical Oncology annual meeting          Suchzeitraum: 01/2000 -10/2015</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Meta-analyses with random effects model, assessment of heterogeneity using I<sup>2</sup> statistics</p> <p>No funding source had any role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of this article.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</b> (Gesamt): 6 (n=2675); 5 in Meta-Analyse</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics:</i></p> <p><u>ADT used in the studies:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LHRH agonists + flutamide</li> <li>• Endocrine therapy (included LHRH agonist or surgical castration +/- antiandrogen therapy)</li> <li>• LHRH agonist or surgical castration</li> <li>• Orchiectomy or LHRH agonist, alone or combined with nonsteroidal antiandrogens</li> <li>• Medical or surgical castration</li> <li>• LHRH agonist or antagonist, or surgical castration</li> </ul> <p><u>Chemotherapy used in the studies:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 studies with docetaxel (GETUG-AFU 15 Trial, CHAARTED Trial, STAMPEDE trial)</li> </ul>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Gravis, 2013	?	?	●	●	?	?	?
Hoshi, 2006	●	●	?	?	●	●	+
James, 2015	+	?	●	●	?	?	?
Millikan, 2008	?	●	?	?	+	+	?
Noguchi, 2004	+	?	?	?	●	●	?
Sweeney, 2015	?	?	●	●	+	+	+

- 2 studies with estramustine,
  - 1 study with ketoconazole, doxorubicin, vinblastine and estramustine
- Because of unequal interventions, we were only able to perform a meta-analysis for 5 trials that compared docetaxel or estramustine-based chemotherapy plus ADT vs. ADT alone.

Previous treatment:

- Not allowed in 2 studies
- 1 study: Prior hormone therapy was allowed as adjuvant after definitive local therapy and it was given for ≤ 6mo; treatment must be completed ≤12 mo before initiating therapy for metastatic disease.
- 1 study: prior CT for metastatic disease not allowed; prior CT or ADT were allowed in neoadjuvant or adjuvant setting, but must be discontinued ≤12 mo before inclusion
- 1 study: Prior docetaxel not allowed; adjuvant ADT allowed if duration was ≤24 mo, but must be completed ≤12 mo before inclusion
- 1 study: CT and longterm ADT not allowed, Antiandrogen allowed to cover tumor flare; Adjuvant treatment allowed but must be completed ≤ 12mo before inclusion

Risk of bias:

- there were some concerns about the blinding of participants and investigators
- some doubts about the allocation concealment process in all the included trials

## Results

### Overall survival

- docetaxel plus ADT vs ADT (n=3, 2261 pts.): HR 0,75 [95%KI 0,61; 0,91];  $I^2=51\%$  → superiority of combination
- Estramustine-based chemotherapy plus ADT vs ADT (n=2, 106 pts.): HR 0,64 [95%KI 0,22; 1,89];  $I^2=58\%$  → n.s.
- ketoconazole, doxorubicin, vinblastine and estramustine plus ADT vs ADT (n=1, 306 pts.): Median OS: 6.1 y (experimental) vs. 5.4 y (control); HR 1,14 [95% KI 0,83; 1,56] → n.s.

### Toxicity

- Estramustine-based chemotherapy plus ADT vs ADT alone: similar incidences of AE Grade 3 or higher,
- ketoconazole, doxorubicin, vinblastine and estramustine plus ADT vs ADT alone: 51% of patients in the CT-arm experiencing any ADR grade 3 or higher, especially thromboembolic events and infections vs. 9% of ADR in the control arm
- docetaxel plus ADT vs. ADT alone: a higher rate of neutropenia and febrile neutropenia in the combination arm

### Referenzen

[13] GravisG, FizaziK, JolyF, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149–58;

[14] Sweeney C J, Chen Y H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *NEnglJMed* 2015; 373:737–46.

[15] JamesND, SydesMR, ClarkeNW, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5); pii: S0140-6736(15)01037-5;

[19] Noguchi M, NodaS, YoshidaM, UedaS, ShiraishiT, ItohK. Chemohormonal therapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized study of estramustine phosphate plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist versus flutamide plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Int J Urol* 2004;11:103–9.

[20] Hoshi S, Yamaguchi O, FujiokaT, et al. A randomized comparative study of endocrine monotherapy and a combination of estramustine phosphate with the endocrine therapy in patients with untreated stage D prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2006;11:303–8.

[21] Millikan RE, Wen S, Pagliaro L C, et al. Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5936–42.

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our analysis shows an OS benefit of combining docetaxel-based chemotherapy with ADT in patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. This benefit was not detected with other cytotoxic agents. A longer follow-up of the current trials would clarify which patients benefit the most from this approach.

	<p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Anwendung der Chemotherapien bei hormonnaiven Patienten entspricht nicht dem Zulassungsstatus</i></li> <li>• <i>Studien zu Estramustin (n=2) jeweils mit &lt; 60 Patienten</i></li> </ul>
<p><b>Kunath F et al., 2015 [7].</b></p> <p><b>Gonadotropin-releasing hormone antagonists versus standard androgen suppression therapy for advanced prostate cancer A systematic review with meta-analysis.</b></p> <p>Zu Degarelix-Fragestellung siehe auch Hosseini SA et al., 2016 [6].</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists compared to standard androgen suppression therapy for advanced prostate cancer</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>predefined methodology and outcomes of the SR (registration in the prospective registry 'International Prospective Register of Systematic Reviews')</p> <p><b>Population:</b> patients with advanced prostate cancer (= locally advanced (T3-4, N0, M0), local to regionally advanced (T1-4, N1, M0), disseminated disease (T1-4, N0-1, M1) or PSA relapse after local therapy)</p> <p><b>Intervention:</b> GnRH antagonists (abarelix and degarelix)</p> <p><b>Komparator:</b> standard androgen suppression therapy (monotherapy with surgical or medical castration, antiandrogen monotherapy or maximal androgen blockade (combination of either surgical or medical castration with antiandrogens))</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, cancer specific survival, clinical or PSA progression, treatment failure and quality of life, AE</p> <p><b>Recherche:</b> in CENTRAL, MEDLINE, Web of Science, EMBASE, trial registries and conference books for 12igh quali controlled trials (RCT) for effectiveness data analysis, and 12igh quali or 12igh quality12 controlled studies (non-RCT) for safety data analysis</p> <p>Suchzeitraum: March 2015</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 13 (10 RCT, 3 non-RCT)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of bias Tool for RCT; checklist recommended by Reeves et al for non-RCT; GRADE for assessment of overall quality of evidence</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 studies on abarelix vs. leuprolipde or goserelin</li> <li>• 7 studies on degarelix vs. leuprolipde or goserelin</li> </ul> <p><i>Efficacy</i></p> <p><u>GnRH antagonists vs GnRH agonist</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 study reported cancer-specific survival or clinical progression.</li> </ul>

- There were no differences in
  - overall mortality (3 studies on abarelix with 697 pts., 6 studies on degarelix with 2323 pts.; RR 1.35, 95% CI 0.63 to 2.93,  $I^2=55\%$ )
  - treatment failure (2 studies on abarelix with 1110pts., 5 studies on degarelix with 1090 pts; RR 0.91, 95% CI 0.70 to 1.17; [but significant difference based on abarelix studies alone: RR 0.66, 95% CI 0.45 to 0.98])
  - prostate-specific antigen progression (1 study on abarelix with 176 pts., 6 studies on degarelix with 2313 pts: RR 0.83, 95% CI 0.64 to 1.06)
  - quality of life related to urinary symptoms (3 studies on degarelix with 461 pts.)
- ,improved quality of life regarding prostate symptoms, measured with the International Prostate Symptom Score (IPSS), with the use of GnRH antagonists ( degarelix) compared with the use of standard androgen suppression therapy (mean score difference  $-0.40$ , 95% CI  $-0.94$  to  $0.14$ , and  $-1.84$ , 95% CI  $-3.00$  to  $-0.69$ , respectively) was found (n=3, 461 pts).
- Quality of evidence for all assessed outcomes was rated low according to GRADE.

#### *Safety*

- no statistically significant differences regarding SAE (RR 0.82, 95% CI 0.62 to 1.08, 7 studies with 2179 patients included), severe/ life-threatening AE (RR 0.76, 95% CI 0.58 to 1.00, 5 studies with 2064 patients included), or discontinuations due to AE (RR 0.86, 95% CI 0.57 to 1.31, 8 studies with 2290 patients included).
- No statistically significant differences for the predefined adverse events fatigue, hot flushes, infections, loss of sexual interest, sexual dysfunction, asthenia, urinary retention, diarrhoe, or constipation
- No significant difference in urinary tract infection was observed between the different therapy groups. However, subgroup analysis showed a significant positive effect for degarelix 240/80 or 240/160 mg compared with standard androgen therapy (RR 0.57; 95% CI 0.39 to 0.83, 6 studies with 2328 patients included)
- The risk of injection site pain (RR 7.9 (5.7 to 11.0) or reaction RR 79.6 (11.2 to 564.5), significantly increased with GnRH antagonists compared with standard therapy
- cardiovascular events may occur less often by using GnRH antagonist (degarelix 240/80 and 240/160 mg) than with standard therapy (RR 0.60, 95% CI 0.38 to 0.94, 6 studies with 2328 patients included)

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Evidence is hampered by risk of bias, selective reporting, and limited follow-up. Quality of evidence for all assessed outcomes was rated low according to GRADE. There is currently insufficient evidence to make firm conclusive statements on the efficacy of GnRH antagonist compared to standard androgen suppression therapy for advanced prostate cancer. The risk for injection-site events was increased, but cardiovascular events may occur less often using GnRH antagonist. Further high quality research on GnRH antagonists with long-term follow-up is required.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Heterogeneity in review population: patients with localized, locally advanced or metastatic disease included</i></li> <li>• <i>Abarelix nicht mehr auf dem Markt</i></li> <li>• <i>Ergebnisse konsistent mit dem SR von Hosseini SA et al., 2016 [6], in dem ebenfalls Degarelix untersucht wurden (4 Studien eingeschlossen)</i></li> </ul>
<p><b>Hosseini SA et al., 2016 [6].</b></p> <p><b>Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare safety, efficacy and effectiveness of degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist (blocker), versus gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients with advanced prostate cancer</p> <p><b>Intervention:</b> ADT using degarelix</p> <p><b>Komparator:</b> ADT using GnRH agonists (including goserelin, leuprolin and triptorelin) with or without anti-androgen therapy;</p> <p><b>Endpunkt:</b> reducing prostate volume, health related quality of life, IPSS score, general survival, reducing testosterone level, reducing PSA level, drug induced side effects;</p> <p><b>Recherche</b> in Ovid MEDLINE (R), Scopus (by Elsevier), Web of Science, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and also Google Scholar and related websites; Suchzeitraum: up to 2014</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</b> (Gesamt): 4 (n=1090)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>random effect model for meta-analysis.</p> <p>Heterogeneity was deemed substantial if the <math>I^2</math> analysis suggested more than 50 % of the variability in an analysis was due to differences between trials. In such outcome measures we did qualitative analysis</p>

### 3. Ergebnisdarstellung

#### 4 RCT:

- 3 studies compared degarelix with goserelin, Follow up: 3 months
- 1 study compared degarelix with leuprolide, Follow up: 12 months (Klotz 2008, Iversen 2011, Tombal 2010)

Hinweis: Iversen 2011 und Tombal 2010 stellen weitere Publikationen der Studie von Klotz dar

#### Risk of bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Anderson 2012	+	-	+	+	+	+	+
Axcrona 2012	+	+	-	+	+	+	+
Iversen 2011	-	-	+	+	+	+	+
Klotz 2008	+	+	+	+	+	+	+
Mason 2013	+	+	-	+	+	+	+
Tombal 2010	+	-	+	+	+	+	+

Fig. 2. Included studies risk of bias based on results of critical appraisal

#### Results

- International Prostate Symptom Score (IPSS) reduction at week 12, (MD=-1.85, 95% CI: -2.97 to -0.72, p=0.001) was statistically higher in degarelix-treated group.
- Testosterone reduction between day 1-28, (OR=11.58, 95% CI: 5.77 to 23.22, p<0.001) was higher in degarelix-treated group, but no difference was seen after day 28
- No significant difference in prostate volume reduction after day 28
- QoL: In two studies more patients in degarelix treated groups reported improvement in QOL score but this difference was not statistically significant. Anderson study (18) showed that significantly more degarelix patients had improved quality of life at week 12 (85 vs. 46%; p = 0.01).
- general mortality rate was lower in degarelix-treated group (OR= 2.06, 95% CI: 1.08 to 3.93, p=0.03);
- AEs:
  - Hot flushes as an important treatment induced side effect: degarelix and GnRHagonists are similar in this outcome (OR=1.04, 95% CI: 0.75 to 1.44, p= 0.83). (I<sub>2</sub>= 13%).

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mortality due to the <u>drug side effects</u> was not different.</li> <li>• the only statistically significant difference in safety between the degarelix treated group and GnRH agonists treated group was <u>complication in the injection site</u> which was higher in degarelix-treated group (OR= 46.34, 95% CI: 15.79 to 136, p&lt;0.001).</li> </ul> <p>Referenzen</p> <p>11. Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Jensen JK, Olesen TK, et al. Degarelix vs leuprolide treatment in patients with advanced prostate cancer: PSA failures during a randomised, phase 3 trial (CS21). <i>European Urology Supplements</i> 2009; 8(4):130.</p> <p>12. Iversen P- Karup C, van der Meulen E, Tanko LB, Huhtaniemi I. Hot flushes in prostatic cancer patients during androgen-deprivation therapy with monthly dose of degarelix or leuprolide. <i>Prostate Cancer and Prostatic Diseases</i> 2011; 14(2):184-90.</p> <p>13. Klotz L, Boccon Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. <i>BJU International</i> 2008; 102(11):1531-8.</p> <p>14. Anderson J, Al-Ali G, Wirth M, Gual JB, Gomez Veiga F, Colli E, et al. Degarelix versus goserelin (+ anti-androgen flare protection) in the relief of lower urinary tract symptoms secondary to prostate cancer: results from a phase IIIb study (NCT00831233). <i>Urol Int</i> 2013; 90(3):321-8.</p> <p>15. Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy for Prostate Volume Reduction, Lower Urinary Tract Symptom Relief and Quality of Life Improvement in Men with Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Randomised Non-inferiority Trial of Degarelix versus Goserelin plus Bicalutamide. <i>Clinical Oncology</i> 2013; 25(3):190-6.</p> <p>16. Axcrone K - Aaltomaa S, da Silva CM, Ozen H, Damber J-E, Tanko LB, Colli E, et al. Androgen deprivation therapy for volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in patients with prostate cancer: degarelix vs goserelin plus bicalutamide. <i>BJU International</i> 2012; 110(11):1721-8.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This systematic review provides some evidence that, for patients with locally advanced and metastatic prostate cancer, the only statistically significant treatment effect in degarelix treated groups (compared with GnRH agonists group), which lasts beyond first month of treatment is improvement in LUTS.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Heterogeneity in population: patients with localized, locally advanced or metastatic disease included</i></li> <li>• <i>3 out of 4 RCTs with short follow up</i></li> <li>• <i>Results on general survival presented in abstract only, no further information</i></li> </ul>
<p><b>Lei JH et al., 2015 [9]</b></p> <p><b>Androgen-deprivation therapy alone</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this paper, we reviewed the long-term survival outcomes, safety, and quality-of-life of androgen-deprivation therapy (ADT) alone versus combined with radiation therapy (RT) or chemotherapy for locally advanced and metastatic prostate cancer (PCa).</p> <p>2. Methodik</p>

<p><b>versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis</b></p>	<p><b>Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>locally advanced (T3/4 N0/X M0 disease or clinical T2 tumors with either PSA &gt;40 ng ml<sup>-1</sup> , or T2 and PSA &gt;20 ng ml<sup>-1</sup> with a Gleason score &gt;8 ) and</li> <li>metastatic prostate cancer</li> </ul> <p><b>Intervention:</b> androgen-deprivation therapy alone</p> <p><b>Komparator:</b> combined with radiation therapy or chemotherapy</p> <p><b>Endpunkt:</b> overall survival (OS), progression-free survival (PFS), cancer-specific mortality (CSM), cancer-specific survival (CSS)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> until August 2014</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 8/k.A.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> according to the recommendations of the Cochrane collaboration</p> <p><b>Heterogenitätsanalysen:</b> random effects model to estimate the effect when I<sup>2</sup> &gt;75%; otherwise, a fixed effect model</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 studies compared ADT versus ADT plus RT (n = 2 344)</li> <li>1 compared ADT versus ADT plus docetaxel-estrामustine (n = 413) in locally advanced PCa</li> <li>2 compared ADT versus ADT plus docetaxel (n = 1 175)</li> <li>2 compared ADT versus ADT plus estrामustine (n = 114) in patients with metastatic PCa</li> <li>regardless of unclear selection bias and no-use of blinding, all studies considered to be of a satisfactory quality</li> <li>meta-analysis available for OS in studies with locally advanced PCa comparing ADT and ADT plus docetaxel</li> </ul>

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Adequacy of follow up of cohorts
Fizazi et al. <sup>13</sup> 2012	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gravis et al. <sup>14</sup> 2013	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hoshi et al. <sup>17</sup> 2006	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mottet et al. <sup>12</sup> 2012	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Noguchi et al. <sup>16</sup> 2004	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sweeney et al. <sup>15</sup> 2014	?	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Warde et al. <sup>11</sup> 2011	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Widmark et al. <sup>10</sup> 2009	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Studies included metastatic prostate cancer (n=4)

*Androgen-deprivation therapy versus androgen-deprivation therapy plus docetaxel (n = 2)*

Gravis et al.: 385 patients with metastatic noncastrate PCa, randomized to ADT alone (n = 193) or ADT plus docetaxel (n = 192)

- 72 serious adverse events reported for combined group: most frequent neutropenia (40 [21%]), febrile neutropenia (6 [3%]), abnormal liver function tests (3 [2%]), 4 treatment-related deaths occurred in combined group

Sweeney et al.: patients with metastatic noncastrate PCa; 393 in ADT arm and 397 in combined group

- all toxic reactions occurred in combined group: 2% for Grade (G) 3/4 Neutropenic fever, 2% for G3 neuropathy, 1 case for treat-related death.

The pooled OR of OS for the two trials was 1.29 (95%CI 1.01-1.65) with a moderate heterogeneity (I<sup>2</sup> = 63%) when compared ADT plus RT with ADT (P = 0.04).

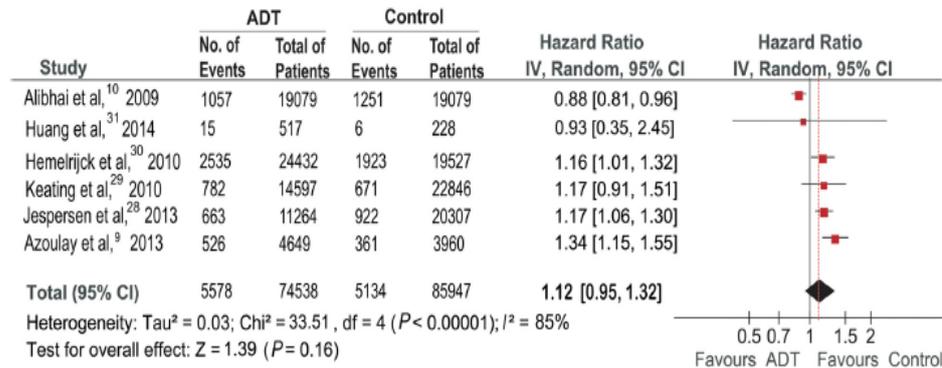
*Androgen-deprivation therapy versus androgen-deprivation therapy plus estramustine (n = 2)*

Noguchi et al.: randomly divided 57 patients with newly diagnosed metastatic PCa into two groups, receiving ADT alone and ADT plus estramustine

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT plus estramustine showed longer clinical CSS than ADT alone (<math>p = 0.03</math>), no difference in the OS and response rate of tumor (<math>p = 0.796</math> and <math>P &gt; 0.05</math>)</li> <li>• serious side effects: 2 in combination group, 1 in ADT alone group (cardiovascular disorders), 1 in ADT alone group (diarrhea)</li> </ul> <p>Hoshi et al.: similar study,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS significantly prolonged in combination group (<math>p = 0.0394</math>)</li> <li>• response rate of tumor: no differences between groups (<math>p = 0.6723</math>)</li> <li>• both treatment groups tolerated treatment well: side effects were 7/26 (26.9%) in ADT and 14/31 (45.2%) in combination group, with no significant difference (<math>p = 0.2517</math>)</li> </ul> <p><i>serious side effects (<math>\geq</math>grade 3): 1 in each group (cardiovasc. disorders), 2 in combination group (GI toxicity)</i></p> <p>Referenzen:</p> <p>14 Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> 2013; 14: 149–58.</p> <p>15 Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): an ECOG-led phase III randomized trial. <i>J Clin Oncol</i> 2014; 32: 5s. [Suppl; Abstract LBA2].</p> <p>16 Noguchi M, Noda S, Yoshida M, Ueda S, Shiraishi T, et al. Chemohormonal therapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized study of estramustine phosphate plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist versus flutamide plus luteinizing hormone-releasing hormone agonist. <i>Int J Urol</i> 2004; 11: 103–9.</p> <p>17 Hoshi S, Yamaguchi O, Fujioka T, Arai Y, Tomita Y, et al. A randomized comparative study of endocrine monotherapy and a combination of estramustine phosphate with the endocrine therapy in patients with untreated stage D prostate cancer. <i>Int J Clin Oncol</i> 2006; 11: 303–8.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In summary, for locally advanced PCa, the addition of RT to long-term ADT can improve the outcomes of survival and tumor control with fully acceptable adverse effects and QoL than ADT alone; however, added DE to ADT lacks data related to the long-term outcomes on relapse and survival. For newly diagnosed metastatic hormonally sensitive PCa, particularly for cases with visceral metastases and/or 4 or more bone metastases, the concurrent use of docetaxel plus ADT was necessary. It is too soon to say that ADT plus estramustine is better than ADT alone for metastatic PCa.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>All authors declare no competing financial interests.</i></li> <li>• <i>This research was funded by the National Natural Science Foundation of China (grant No. 81200551; 81370855; 81270841; 30901484; 81300627).</i></li> </ul> <p>1. Fragestellung</p>
--	---

<p><b>Meng F. et al. 2016 [10]</b></p> <p>Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review</p> <p>Ähnlicher SR: Bosco C, 2015 [2]</p>	<p>[...] we performed a meta-analysis and systematic review to investigate whether ADT is associated with stroke in patients with PCa.</p>																																																																												
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patients diagnosed with PCa only</p> <p><b>Intervention:</b> ADT (either monotherapy or combination therapy)</p> <p><b>Komparator:</b> non-ADT (e.g. radical prostatectomy, radiotherapy, active surveillance.)</p> <p><b>Endpunkt:</b> stroke (ischemic, hemorrhagic or TIA)</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> September, 2014. No language restrictions.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 6 studies (160485 patients)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Jadad score, Newcastle-Ottawa quality assessment scale (NOS), classifications of Phillips for level of evidence (Phillips B. GRADE: levels of evidence and grades of recommendation. Arch Dis Child. 2004;89(5):489).</p> <p><b>Heterogenitätsanalysen:</b> I2 statistic, Cochrane's Q</p>																																																																												
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [...] we finally identified five cohort studies [14, 21–24] and one nested case–control study [13] that met the inclusion criteria. All articles included were published in English.</li> <li>• All of these observational studies were of high LOE (2a)</li> <li>• According to the assessment of NOS for observational studies, all eligible studies were high-quality with scores more than seven stars.</li> <li>• Funnel plots showed balance in our assessment of publication bias. Begg's and Egger's tests also indicated that no significant publication bias existed</li> </ul> <p>Table S2. Newcastle-Ottawa Scale Quality Assessment of Included Studies</p> <table border="1" data-bbox="443 1361 1409 1794"> <thead> <tr> <th rowspan="2">study</th> <th colspan="3">Selection</th> <th colspan="2">Comparability</th> <th colspan="2">Outcome</th> <th rowspan="2">Scores</th> </tr> <tr> <th>Representativeness of exposed cohort</th> <th>Selection of non-exposed cohort</th> <th>Ascertainment of exposure</th> <th>outcome of interest was not present at start of study</th> <th>Comparability on the basis of the design or analysis<sup>a</sup></th> <th>Assessment of outcome</th> <th>follow-up long enough for outcomes to occur</th> <th>Adequacy of follow up of cohorts</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jespersen et al,<sup>28</sup> 2013</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Hemelrick et al,<sup>30</sup> 2010</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Alibhai et al,<sup>10</sup> 2009</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Keating et al,<sup>29</sup> 2010</td> <td>-</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Azoulay et al,<sup>9</sup> 2011</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆☆</td> <td>-</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Huang et al,<sup>31</sup> 2014</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>-</td> <td>☆</td> <td>☆</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> A maximum of 2 stars can be allotted in this category, one for the most important factors (Age) the other for second important factors (gender, race, etc.).  </p> <p>Ergebnisse</p> <p>Fatal or non-fatal stroke morbidity</p>	study	Selection			Comparability		Outcome		Scores	Representativeness of exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	outcome of interest was not present at start of study	Comparability on the basis of the design or analysis <sup>a</sup>	Assessment of outcome	follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	Jespersen et al, <sup>28</sup> 2013	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8	Hemelrick et al, <sup>30</sup> 2010	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8	Alibhai et al, <sup>10</sup> 2009	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9	Keating et al, <sup>29</sup> 2010	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	7	Azoulay et al, <sup>9</sup> 2011	☆	☆	☆	☆	☆☆	-	☆	☆	8	Huang et al, <sup>31</sup> 2014	☆	☆	☆	☆	☆	-	☆	☆
study	Selection			Comparability		Outcome		Scores																																																																					
	Representativeness of exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	outcome of interest was not present at start of study	Comparability on the basis of the design or analysis <sup>a</sup>	Assessment of outcome	follow-up long enough for outcomes to occur		Adequacy of follow up of cohorts																																																																				
Jespersen et al, <sup>28</sup> 2013	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8																																																																				
Hemelrick et al, <sup>30</sup> 2010	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	8																																																																				
Alibhai et al, <sup>10</sup> 2009	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9																																																																				
Keating et al, <sup>29</sup> 2010	-	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	7																																																																				
Azoulay et al, <sup>9</sup> 2011	☆	☆	☆	☆	☆☆	-	☆	☆	8																																																																				
Huang et al, <sup>31</sup> 2014	☆	☆	☆	☆	☆	-	☆	☆	7																																																																				

**a HRs of Stroke Related to ADT**



**b HRs of Stroke Related to ADT Monotherapy vs WW/AS**

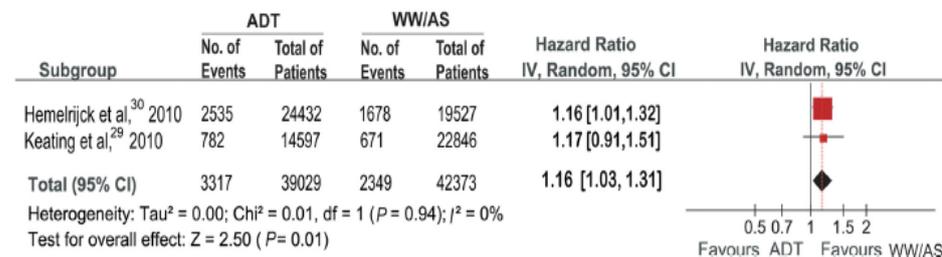


Fig. 2 a. HRs of Stroke Related to ADT. b. HRs of Stroke Related to ADT Monotherapy vs WW/AS

**Subgroup analysis: Stroke events**

Different types of ADT, four studies [13, 23–25] were identified:

- three studies [13, 23, 24] respectively compared AA alone, GnRH alone and GnRH plus AA with control groups,
- four studies [13, 23–25] were available for the subgroup-analyses of orchiectomy vs non-ADT.

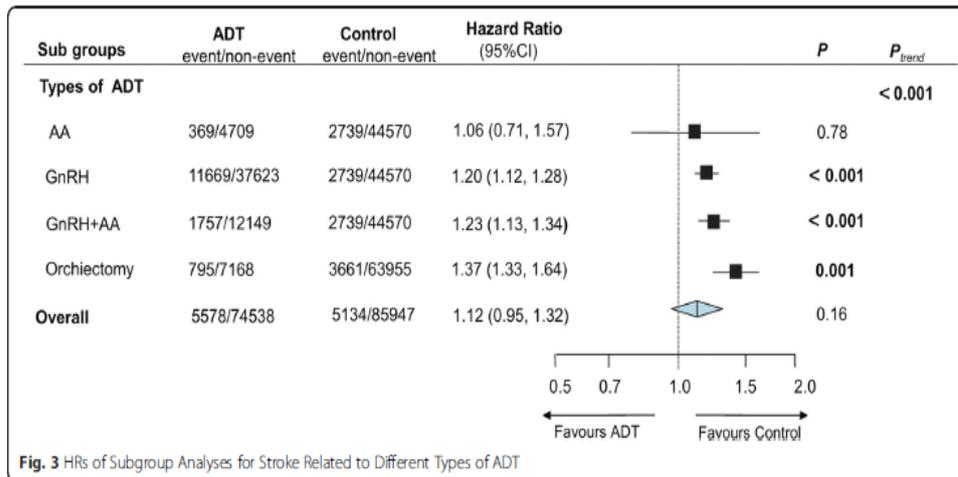


Fig. 3 HRs of Subgroup Analyses for Stroke Related to Different Types of ADT

**Referenzen**

14. Alibhai SM, Duong-Hua M, Sutradhar R, Fleshner NE, Warde P, Cheung AM, et al. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. J Clin Oncol. 2009;27(21):3452–8.

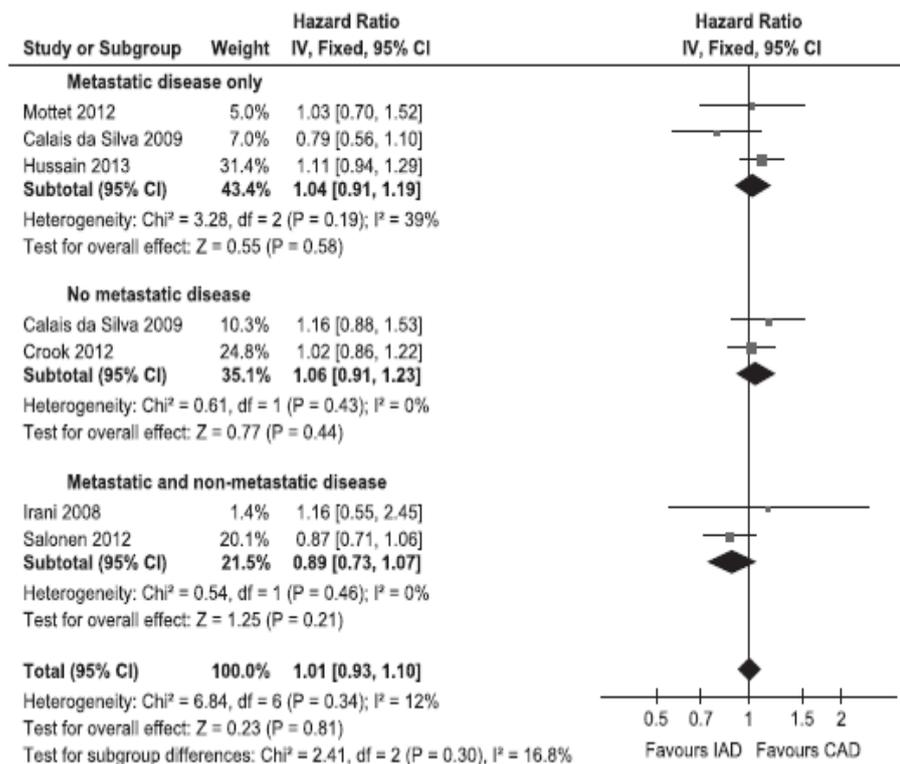
	<p>21. Huang G, Yeung CY, Lee KK, Liu J, Ho KL, Yiu MK, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk in chinese patients with nonmetastatic carcinoma of prostate. J Oncol. 2014;2014:529468.</p> <p>22. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Reply to C. Mary Schooling, Grace Sembajwe and Ilir Agalliu's letter to the editor Re: Christina G. Jespersen, Mette Norgaard, Michael Borre. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. Eur Urol. 2013;64(3):e61.</p> <p>23. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(1):39–46.</p> <p>24. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Ingelsson E, Bratt O, Bill-Axelson A, et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. J Clin Oncol. 2010;28(21):3448–56.</p> <p>25. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. Euro Urol. 2014;65(4): 704–9.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In conclusion, there is a tendency that ADT could increase the risk of stroke. Significant association of ADT monotherapy with stroke was observed after removing patients with prostatectomy and radiotherapy. Additionally, GnRH, GnRH plus AA, and orchiectomy can significantly result in stroke. These findings may help clinicians be aware of the potential risks of ADT and ensure clinical management when prescribing this treatment. Additional studies should also focus on the different definitions of stroke since they require different approaches to treatment.</p> <p>5. <i>Kommentare zum Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Unklar, ob Patienten bereits vortheraPIert wurden</i></li> <li>• <i>Patienten mit metastasiertem als auch nicht-metastasiertem Prostatakarzinom eingeschlossen</i></li> <li>• <i>Keine RCTs</i></li> </ul>
<p><b>Brungs D et al., 2014 [4].</b></p> <p><b>Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a</b></p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We aimed to evaluate the relative harms and benefits of IAD compared with CAD for the treatment of prostate cancer, and sought to extend current evidence by assessing the effect of IAD versus CAD on the overall survival (OS) of patients with metastatic disease</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients diagnosed <b>with any stage of prostate cancer.</b></p> <p>Intervention + Komparator: IAD and CAD</p> <p>Endpunkt: OS, disease-specific survival and/or progression to castrate-resistant disease, mortality unrelated to prostate cancer, QOL and toxicity outcome.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche) bis 2014. Searches were restricted to English language publications.</p>

<b>systematic review and meta-analysis</b>	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 13 RCTs (n=5767 Patienten)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Studiencharakteristika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thirteen studies (5767 patients) fulfilled the criteria for inclusion in the systematic review.9–11,22–32 Five studies (1099 patients) included in the systematic review did not have published data suitable for inclusion in the pooled analysis.26,28–31 [...]</li> <li>• The range of median follow-up was 29–118 months. Study sample size ranged from 31 to 1535 patients. Most studies used a drug combination of gonadotrophin agonists (e.g., goserelin, leuprolide) and oral antiandrogens (e.g., bicalutamide).</li> <li>• <b>The study populations were heterogeneous with respect to prostate cancer stage:</b> six studies10,22,24,25,28,29 included locally advanced prostate cancer with and without metastatic disease; two studies23,27 included patients with rising PSA after local therapy; four studies 9,11,30,31 included only patients with radiologically confirmed metastatic disease, while one study25 included any stage of prostate cancer.</li> </ul> <p>Bias risk</p> <p>[...] all of the analysed studies contained sources of bias: these included allocation bias, with no study reporting concealment of allocation and only one study (Salonen et al.22) reporting method of allocation generation; performance bias, with no patient or physician blinded to treatment allocation; and detection bias, with no studies reporting blinded assessment of outcomes, which may have a significant impact in those studies whose definition of progressive disease included subjective outcomes.9,10,22,25,26,29</p>

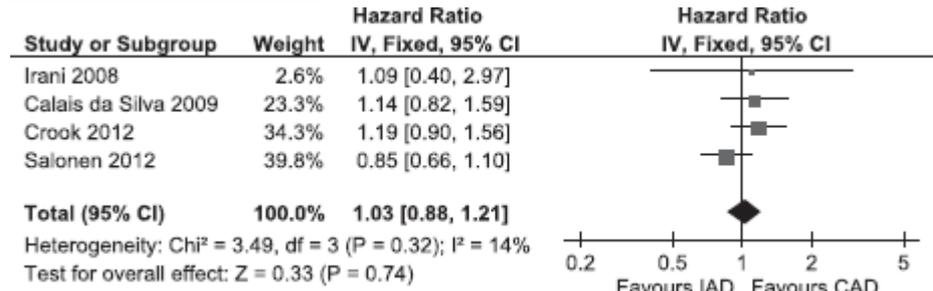
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Calais da Silva 2009	●	●	●	●	●	●	●
Crook 2012	●	●	●	●	●	●	●
De Leval 2002	●	●	●	●	●	●	●
Hering 2000	●	●	●	●	●	●	●
Hussain 2013	●	●	●	●	●	●	●
Irani 2008	●	●	●	●	●	●	●
Langenhuijsen 2008	●	●	●	●	●	●	●
Miller	●	●	●	●	●	●	●
Mottet 2012	●	●	●	●	●	●	●
Salonen 2012	●	●	●	●	●	●	●
Tunn 2012	●	●	●	●	●	●	●
Verhagen 2009	●	●	●	●	●	●	●
Yamanaka 2005	●	●	●	●	●	●	●

## Ergebnisse

### Overall survival (OS)



### Cancer specific survival

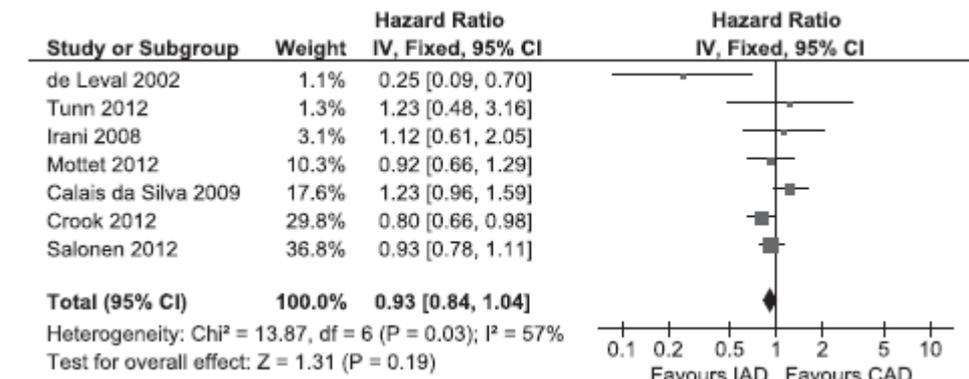


### Prostate cancer-specific survival

No difference in prostate cancer mortality between IAD and CAD (4 studies, 2695 participants, HR 1.03, 95% CI 0.88-1.21,  $P=0.74$ )

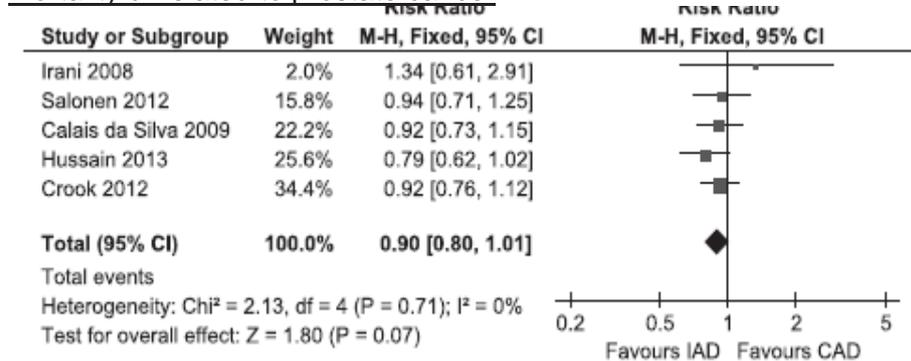
### Progression free survival

The criteria used to define progression varied between studies. All studies included PSA in criteria for progression, although cutoffs varied between studies. Other criteria included performance status,<sup>10,28</sup> metastatic progression,<sup>10,22,25,28,30</sup> pain,<sup>10,25</sup> and weight loss due to cancer.<sup>28</sup> Two studies did not report the criteria used for progression.<sup>26,29</sup>



*Kommentar: Patienten mit und ohne Metastasen abgebildet bei cancer specific survival, progression-free survival.*

### Mortality unrelated to prostate cancer



By calculating pooled estimates for OS, PFS and prostate cancer mortality, we have also demonstrated equivalent OS in subgroups of patients with and without metastatic disease for the first time.

#### QOL and toxicity

We were unable to perform a quantitative analysis of QOL and toxicity as the methods used to measure and report these outcomes varied between studies. Most studies found that IAD reduced adverse effects or improved QOL compared with CAD. However, there was no placebo blinding of treatment in any included study, so patients' knowledge of treatment allocation is likely to bias these results in favour of IAD. There were insufficient published data to confirm an increased risk of cardiovascular death with CAD.

#### Anmerkungen des Autors bezüglich Einschränkungen der Meta-Analyse

- First, there was significant heterogeneity in the characteristics of included studies, with differences in patient populations, PSA cutoffs and criteria for progressive disease.
- Second, there was a variety of hormone treatments used in the included studies, which reflects uncertainty in the optimal androgen deprivation therapy regimen. Despite this, results were consistent across studies with little heterogeneity in the largest pool of data (OS meta-analysis,  $I^2=12\%$ ).
- Third, each trial used different criteria to assess prostate cancer progression, as reflected in the high heterogeneity of the pooled HR for progression ( $I^2=57\%$ ).
- Fourth, there was an intrinsic delay in diagnosis of progressive disease in the IAD arm, as patients demonstrate progression after restarting hormone therapy, biasing results in favour of IAD.

[...]

#### Referenzen

9 Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314–1325.

10 Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Martin JA et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009; 55: 1269–1277.

11 Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM et al. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012; 110: 1262–1269.

22 Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TLJ. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012; 187: 2074–2081.

23 Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895–903.

24 de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone naïve prostate cancer: results of a prospective randomized. *Clin Prostate Cancer* 2002; 1: 163–171.

25 Irani J, Celhay O, Hubert J, Bladou F, Ragni E, Trape G et al. Continuous versus six months a year maximal androgen blockade in the management of prostate cancer: a randomised study. *Eur Urol* 2008; 54: 382–391.

26 Langenhuijsen JF, Schasfoort EMC, Heathcote P, Lock MTWT, Zerbib M, Dijkema HE et al. Intermittent androgen suppression in patients with advanced prostate cancer: an update of the TULP survival data. *Eur Urol* 2008; 7: 205.

27 Tunn UW, Canepa G, Kochanowsky A, Kienle E. Testosterone recovery in the off-treatment time in prostate cancer patients undergoing intermittent androgen deprivation therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 296–302.

28 Yamanaka H, Ito K, Naito S, Usami M, Fujimoto H, Matsuoka N et al. Effectiveness of adjuvant intermittent endocrine therapy following neoadjuvant endocrine therapy and external beam radiation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *Prostate* 2005; 63: 56–64.

29 Miller K, Steiner U, Lingnau A. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer (abstract #5015). *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl): 5015.

30 Hering F, Rodrigues PRT, Aurelio Lipay M, Nesrallah L, Srougi M. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000; 26: 276–282.

31 Verhagen PC, Wissenburg MF, Wildhagen WA, Bolle AM, Verkerk FH, Schroder CH et al. Quality of life effects of intermittent and continuous hormonal therapy by cyproterone acetate (CPA) for metastatic prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2008; 7: 206.

32 Salonen AJ, Ala-Opas KTM, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TLJ. Advanced Prostate Cancer Treated with Intermittent or Continuous Androgen Deprivation in the Randomised FinnProstate Study VII: Quality of Life and Adverse Effects. *Eur Urol* 2013; 63: 111–120.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

We conclude that IAD confers similar efficacy outcomes to CA across a range of stages of prostate cancer. The results of this meta-analysis strongly suggest that IAD, in preference to CAD, should be considered as a new standard of care for initial management of progressive prostate cancer.

## Leitlinien

<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2016 [14].</b></p> <p>Prostate Cancer (Vers. 12.2016)</p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des PCA</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen -</p> <p>Update der LL von 2014.</p> <p>Suchzeitraum: in PubMed zwischen 09/2014 und 04/2015</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 97 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> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div> <p><b>Methodische Hinweise</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repräsentativität der Gremien unklar</li> <li>• ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar</li> <li>• -industriefinanziert</li> <li>• Bewertung der Studien unklar</li> </ul>

- Diskussion wird aktualisiert

### **Empfehlungen (Algorithmen siehe Anhang)**

#### **RISK GROUP <sup>f</sup>**

##### **Clinically Localized:**

- Very low:
  - T1c
  - Gleason score ≤6/grade group I
  - PSA <10 ng/mL
  - • Fewer than 3 prostate biopsy cores positive, ≤50% cancer in each core
  - PSA density <0.15 ng/mL/g
- Low:
  - • T1-T2a
  - Gleason score ≤6/grade group I
  - PSA <10 ng/mL
- Intermediate:<sup>f</sup>
  - • T2b-T2c or
  - Gleason score 3+4=7/grade group II or
  - Gleason score 4+3=7/grade group III or
  - PSA 10–20 ng/mL
- High:<sup>f</sup>
  - • T3a or
  - Gleason score 8/grade group IV or
  - Gleason score 9–10/grade group V
  - PSA >20 ng/mL
- Locally Advanced:
  - Very high:
    - • T3b-T4 or
    - Primary Gleason pattern 5/grade group V or
    - • >4 cores with Gleason score 8–10/grade group IV or V
  - Metastatic:
    - • Any T, N1 or
    - • Any T, Any N, M1

**Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Clinically Localized Disease (through [PROS-6](#)), Biochemical Failure Without Metastases OR for Metastatic Castration-Naïve Disease ([PROS-8](#) 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

#### 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 continuous ADT arm.
- In addition, three meta-analyses of randomized controlled trials fail 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 evidence 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 administration.
- 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 should 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.

#### High Risk

Men with prostate cancer that is clinical stage T3a, Gleason score 8 to 10, or PSA level greater than 20 ng/mL are categorized by the panel as high risk. Patients with multiple adverse factors may be shifted to the very high-risk category. The preferred treatment is EBRT in conjunction with 2 to 3 years of neoadjuvant/concurrent/adjuvant ADT (category 1); ADT alone is insufficient. In particular, patients with low-volume, high-grade tumor warrant aggressive local radiation combined with typically 2 or 3 years of neoadjuvant/concurrent/adjuvant ADT. Fit men in the high-risk group can consider 6 cycles of docetaxel without prednisone after

	<p>EBRT is completed and while continuing ADT. The combination of EBRT and brachytherapy, with or without neoadjuvant/concurrent/adjuvant ADT, is another primary treatment option. However, the optimal duration of ADT in this setting remains unclear.</p> <p>Radical prostatectomy with PLND remains an option because a subset of younger and healthier men in the high-risk group may benefit from operation.</p> <p><b>Very High Risk</b>  Patients at very high risk (locally advanced) are defined by the NCCN Guidelines as men with clinical stage T3b to T4, primary Gleason pattern 5, or more than 4 biopsy cores with Gleason score 8 to 10.<sup>344</sup>  The options for this group include: 1) EBRT and long-term ADT (category 1); 2) EBRT plus brachytherapy with or without long-term ADT; 3) EBRT plus ADT and docetaxel; 4) radical prostatectomy plus PLND in selected patients with no fixation to adjacent organs; or 5) ADT for patients not eligible for definitive therapy.</p> <p><b>Nodal and Metastatic Disease</b>  ADT or EBRT of the primary tumor plus 2 or 3 years neoadjuvant/concurrent/adjuvant ADT are options for patients diagnosed with N1 disease on presentation. Positive nodal disease identified during radical prostatectomy is addressed under <i>Adjuvant or Salvage Therapy after Radical Prostatectomy</i>.</p> <p>ADT is recommended for patients with M1 cancer.</p>
<p><b>National Cancer Control Programme (NCCP), 2015 [12]</b>   <b>Department of Health (Ireland)</b>   Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer.</p>	<p><b>Fragestellung(en):</b>  2.7.2: Is intermittent hormone therapy as effective as continuous hormone therapy in men receiving long-term hormonal therapy for prostate cancer?  2.9.1: When should palliative care be introduced for patients with cancer?</p> <p><b>Methodik</b>  Grundlage der Leitlinie:  Step 1: Develop clinical questions, Step 2: Search for the evidence, Step 3: Appraise the literature for validity &amp; applicability, Step 4: Formulation and grading of recommendations, National Stakeholder Review, International Expert Review, Col-Erklärungen der Mitglieder standardisiert erfasst und diskutiert,  Suchzeitraum: September 2014  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.

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.

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

**Evidence statement**

The current EAU guideline (Mottet et al., 2014) and a retrospective cohort study (D'Amico et al., 1998) addressed this question.

Prostate Specific Antigen (PSA), Gleason score and tumour stage are predictive of cancer outcome (D'Amico et al., 1998).

Low-risk: cT1-T2a and Gleason score ≤6 and PSA <10µg/L (Mottet et al., 2014).

Intermediate-risk: cT2b-T2c or Gleason score = 7 or PSA 10-20µg/L (Mottet et al., 2014).

High-risk: cT3a Gleason score 8-10 or PSA >20µg/L (Mottet et al., 2014).

Very-high-risk: cT3b-T4 N0 or any T, N1 (Mottet et al., 2014).

Other disease classification systems are emerging, e.g. CAPRA. However, the D'Amico classification system is currently the gold standard. This will remain under review as new evidence emerges.

**Clinical question 2.7.1**

In men with prostate cancer who have biochemical/clinical relapse following definitive treatment, when should you commence hormonal therapy?

### Recommendation 2.7.1.1

The evidence that favours immediate hormone therapy over delayed therapy is not convincing. Therefore, this choice should be made on an individual basis for each patient. Relevant factors include patient preference, the presence of symptoms (i.e. pain), the extent of metastases, PSADT, age, comorbidity, and the effect of treatment on quality of life. **GRADE C**

#### Evidence statement

Guidelines from the NCCN (2014) and Oncoline (2007) addressed this question. The question whether hormone therapy should be started *immediately after a diagnosis of metastatic prostate cancer or delayed until subjective, biochemical, or objective progression occurs has been a point of discussion for years* (Newling, 2001). The number of studies addressing this topic is limited, and the available studies have reported conflicting results and have methodological flaws (Nesbit and Baum, 1950, Byar and Corle, 1988). (Oncoline, 2007)

The timing of androgen deprivation therapy (ADT) for patients whose only evidence of cancer is a rising PSA is influenced by PSA velocity, patient anxiety, and the short and long-term effects of ADT. (NCCN, 2014)

[...]

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 individualised 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. (NCCN, 2014)

### **Clinical question 2.7.2**

Is intermittent hormone therapy as effective as continuous hormone therapy in men receiving long-term hormonal therapy for prostate cancer?

#### Recommendation 2.7.2.1

For patients with biochemical relapse or metastatic recurrence continuous androgen deprivation therapy is the standard option. **Grade B**

#### Recommendation 2.7.2.2

Intermittent androgen deprivation therapy can be considered an acceptable alternative option to be discussed with patients. **Grade B**

#### Evidence statement

##### *Overall survival*

Moderate quality evidence from six randomised trials shows no significant difference in overall survival between men treated with intermittent hormone therapy and those treated with continuous hormone therapy ( $P=0.17$ ; only five included in meta-analysis). However, the most recent randomised study (Hussain et al., 2013)

suggested an inferior overall survival outcome for the intermittent ADT approach (5.8 vs. 5.1 years). (NICE, 2014)

*Progression-free survival (not biochemical)*

Low quality evidence from two randomised trials found no significant difference in progression free survival between intermittent and continuous therapy. However, both trials included both clinical and biochemical progression in their definition of disease progression. Three studies also provided very low quality evidence of no significant difference in progression-free survival between intermittent and continuous treatment groups for clinical progression. (NICE, 2014)

*Adverse events*

One moderate quality study found the incidence of treatment-emergent adverse events to be borderline significantly higher in the continuous treatment group ( $P = 0.042$ ) (Mottet et al., 2009, Mottet et al., 2012). However, two further studies provided low quality evidence of no significant difference in the rates of adverse events between groups but provided no figures. Crook et al., (2012, 2011) and Duncan et al., (2011) also reported no significant difference between treatment arms in the rate of cardiovascular events or osteoporotic fractures (but did not provide figures). Hering et al., (2000) observed fewer mild adverse events (gastrointestinal, gynaecomastia and fatigue) and severe adverse events (severe nausea/vomiting and oedema of the lower limb) with intermittent than with continuous therapy (relative risk (RR) 0.29 and 0.15, respectively) (NICE, 2014)

Low quality evidence from two randomised trials suggests that hot flushes are significantly less likely with intermittent than with continuous hormone therapy. While both studies reported fewer hot flushes with intermittent therapy (RR 0.66 and 0.97, respectively) there is uncertainty about the size of the effect due to heterogeneity. (NICE, 2014)

Moderate quality evidence from one randomised trial (Calais da Silva et al., 2011, 2009, 2003) shows gynaecomastia is less likely in men treated with intermittent than with continuous hormone therapy (RR 0.64, 95% CI 0.43-0.93). [...] Crook et al., (2012, 2011) and Duncan et al., (2011) also reported patients receiving intermittent therapy had significantly less gynaecomastia than those receiving continuous therapy but no effect size was reported ( $P < 0.001$ ). (NICE, 2014) Low quality evidence from one randomised trial (Calais da Silva et al., 2011, 2009, 2003) suggests sexual activity within the previous month was more likely during intermittent therapy than during continuous therapy (RR 2.90, 95% CI 1.52-5.53). [...] Low quality evidence from another randomised trial (Hering et al., 2000) found impotence was much less likely in men receiving intermittent than in those on continuous therapy (RR 0.06, 95% CI 0.01-0.28). [...]

**Clinical question 2.8.2**

Is external beam radiation therapy (EBRT) and/or brachytherapy a treatment option for the following categories of prostate cancer: [...]

- High-risk prostate cancer
- Very-high-risk prostate cancer

Recommendation 2.8.2.4 High-risk

Radiotherapy treatment options for patients with high-risk prostate cancer are EBRT in combination with hormonal therapy; EBRT and brachytherapy combinations; EBRT in combination with brachytherapy and hormonal therapy. **GRADE B**

Recommendation 2.8.2.5 Very-high-risk

A combination of EBRT and long-term androgen deprivation therapy is recommended in lymph node negative patients. **GRADE A**

Recommendation 2.8.2.6 Very-high-risk

A combination of EBRT and long-term androgen deprivation therapy is recommended in lymph node positive patients. **GRADE C**

Evidence statement

*High-risk*

Randomised trials have shown a benefit for active treatment in this group of patients (Warde et al., 2011, Widmark et al., 2009). Combination treatment (EBRT and hormonal therapy) has a survival advantage over either modality alone (Warde et al., 2011, Widmark et al., 2009, Bolla et al., 2002, Lawton et al., 2005). Retrospective results have shown good long-term results with a combination of EBRT, hormonal therapy and brachytherapy (Grimm et al., 2012).

There are no randomised data to suggest that radiotherapy and hormonal therapy is superior to surgery (with or without ART/SRT) for high-risk patients. Dose escalation has been shown to improve outcomes for intermediate- and high-risk prostate cancer (Kuban et al., 2011, Dearnaley et al., 2007, Zelefsky et al., 2008, Eade et al., 2007, Alicikus et al., 2011, Schulz and Kagan, 2011).

*Very-high-risk*

Two large randomised controlled trials have demonstrated a survival benefit for the combination of radiotherapy and hormonal therapy compared to hormonal therapy alone (Warde et al., 2011, Widmark et al., 2009).

**Clinical question 2.8.5**

Which patients with prostate cancer will benefit from neoadjuvant or adjuvant hormone therapy in conjunction with radiotherapy?

Recommendation 2.8.5.3 High-risk

A combination of radiation therapy and consideration for long term hormone androgen deprivation therapy. **GRADE A**

Recommendation 2.8.5.4

EBRT plus brachytherapy with or without androgen deprivation therapy. **GRADE C**

Recommendation 2.8.5.5 Very-high-risk

A combination of EBRT and long-term androgen deprivation therapy is recommended in lymph node negative patients. **GRADE A**

	<p><u>Recommendation 2.8.5.6</u></p> <p>A combination of EBRT and long-term androgen deprivation therapy is recommended in lymph node positive patients. <b>GRADE C</b></p> <p><u>Evidence statement</u></p> <p>The options for patients with high-risk prostate cancer include a combination of radiation therapy and consideration for long term hormone androgen deprivation therapy (Bolla et al., 2002, Hanks et al., 2003, Bolla et al., 2009, Lawton et al., 2005) or EBRT plus brachytherapy with or without ADT. A combination of EBRT and long-term androgen deprivation therapy is recommended for patients with very high-risk disease (Bolla et al., 2002, Hanks et al., 2003, Bolla et al., 2009, Lawton et al., 2005).</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), 2016 [5]</b></p> <p>Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 4.0</p> <p>Aktualisierte Version</p>	<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), AWMF-Register-Nummer 043/022OL</p> <p><b>Fragestellung(en)</b> in der Indikation rezidiviertes oder metastasiertes Prostatakarzinom u.a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe Hormonchemotherapie (3. Aktualisierung 2016)</li> <li>• Behandlung des metastasierten PCa: Therapie der symptomatischen/ asymptomatischen Knochenmetastasen (Erstversion/ 1. Aktualisierung 2011)</li> <li>• Behandlung des metastasierten PCa: Supportivtherapie: Maßnahmen bei belastenden Symptomen (Tumor-/Therapiebedingt). (Erstversion/ 1. Aktualisierung 2011)</li> <li>• Wann ist die maximale Androgendeprivation der einfachen Androgendeprivation (Orchiektomie, LHRH-Analoga) überlegen?</li> <li>• Stellenwert der intermittierenden Androgenblockade</li> </ul> <p><b>Methodik:</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modulare Aktualisierung der LL; 3. Update</li> </ul> <p><i>Evidenzbasierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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)</li> <li>- 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</li> <li>- 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)</li> </ul>

*Konsensbasierung:*

- Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe
- Col dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung
  
- Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind weitere modulare Aktualisierungen in einem etwa 2-3 jährlichen Abstand

LoE nach SIGN

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

(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).

**Empfehlungen** (nur für das AWG relevante Empfehlungen dargestellt)

### **6.3 Therapie des hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinoms**

#### *6.17 Statement (neu 2016)*

Die Möglichkeit der kombinierten Hormon-Chemotherapie hat die Erstlinienbehandlung des metastasierten (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei Erstdiagnose grundlegend verändert. (LoE 1+, Literatur: [734-736])

734. Gravis G et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.

735. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46.

736. James ND 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(10024):1163-77

Hintergrund:

Zwei neue Studien, CHAARTED [735] und STAMPEDE [736], zeigten einen bedeutsamen Überlebensvorteil bei früher Chemotherapie ab Beginn der Androgendeprivation bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs. Diese Ergebnisse legen nahe, die Indikation zur Chemotherapie bei Männern in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1), anders als bislang Standard, bereits in der hormonsensitiven Situation begleitend zur Androgendeprivation zu stellen.

#### *6.18 Empfehlung (modifiziert 2016)*

Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation oder Hormon-Chemotherapie sollen insbesondere folgende Punkte sein:

- der palliative Charakter der Therapie;
- Einfluss auf die Lebensqualität;
- die unerwünschten Wirkungen.

(A, LoE 4; Expertenkonsens auf Grundlage von [685-687; 690; 691])

685. Iversen P et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441-52.

686. Studer UE et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76.

687. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235-46

690. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2007;99(6):1383-9.

691. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD003506

### *6.19 Empfehlung (neu 2016)*

**Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendeprivation eine Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen werden. (B; LoE 1+; Literatur: [734-736])**

734. Gravis G et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(2):149-58.

735. Sweeney CJ et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2015;373(8):737-46.

736. James ND 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(10024):1163-77

#### Hintergrund

In zwei von drei RCT, die eine Kombinationstherapie von Docetaxel mit gleichzeitiger Androgendeprivation untersuchten, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 15 bzw. 13,6 Monate (60 vs. 45 bzw. 57,6 vs. 44 Monate; 2.962 bzw. 790 Patienten) [735; 736], die Unterschiede die Ergebnisse einer dritten Studie (62,1 vs. 48,6 Monate; 385 Patienten) waren statistisch nicht signifikant [734]. Das progressionsfreie Überleben bzw. Überleben ohne Therapieversagen war in allen drei Studien durch die Kombinationstherapie signifikant verlängert (Progression: um 10 bzw. 8,5 Monate, Therapieversagen: um 17 Monate). Zwei von drei Studien (CHAARTED und GETUG) führten eine Subgruppenanalyse für Patienten mit hoher Tumorlast durch (in beiden Studien definiert als 'visceral metastases or  $\geq 4$  bone lesions with  $\geq 1$  beyond vertebral bodies and pelvis', bei GETUG nur als post-hoc Analyse) und finden deutlich bessere Ergebnisse für diese Subgruppe. Die Studie mit der größten Population (STAMPEDE) nimmt diese Subgruppenauswertung nicht vor und kommt dennoch zu einem signifikanten Ergebnis für die Gesamtgruppe. Die Leitliniengruppe adressiert diese Subgruppe in der Empfehlung daher nicht explizit, spricht aber eine abgeschwächte Empfehlung (sollte) aus. In keiner der drei Studien wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich symptomatischen gegenüber asymptomatischen Patienten durchgeführt. Aufgrund der restriktiven Einschlusskriterien der Studien und prognostisch günstigen Faktoren wie einem medianen Alter von 63,5-65 Jahren und den in allen Studien beobachteten vermehrten Grad 3-5 Toxizitäten im jeweiligen Docetaxel-Arm wird die Empfehlung für Patienten in gutem Allgemeinzustand mit ECOG-Werten von 0 oder 1 ausgesprochen.

### *6.20 Empfehlung (neu 2016)*

**Entscheidet sich der Patient für eine kombinierte Behandlung aus Chemotherapie und Androgendeprivation, soll die Docetaxelgabe innerhalb von 4 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen. Es sollen 6 Zyklen alle drei Wochen in einer Dosierung von 75mg/m<sup>2</sup> gegeben werden. (A, LoE 1+; Literatur: [37; 685; 686; 691])**

37. Loblaw DA et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25(12):1596-605.

685. Iversen P et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):441-52.

686. Studer UE et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 2006;24(12):1868-76.

691. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD003506

### **6.21 Empfehlung (modifiziert u. ergänzt 2016)**

**a. Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen, soll eine Androgendeprivation empfohlen werden. (A, LoE 1++, Literatur: [685-687; 690; 691])**

685. Iversen P et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. Scand J Urol Nephrol 2006;40(6):441-52.

686. Studer UE et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 2006;24(12):1868-76.

687. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. Br J Urol 1997;79(2):235-46

690. Boustead G, Edwards SJ. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int 2007;99(6):1383-9.

691. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD003506

**b. Die Androgendeprivation kann medikamentös oder operativ erfolgen. (0, LoE 1++, Literatur: [37; 685; 686; 691])**

37. Loblaw DA et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007;25(12):1596-605.

685. Iversen P et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. Scand J Urol Nephrol 2006;40(6):441-52.

686. Studer UE et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. J Clin Oncol 2006;24(12):1868-76.

691. Wilt TJ, air B, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. Cochrane Database Syst Rev 2001;(4):CD003506

**c. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie oder als maximale Androgenblockade erfolgen. (0, LoE 1++, Literatur: [99; 104; 158; 694])**

99. Heidenreich A et al. European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.

104. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27].

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

694. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000;355(9214):1491-8

**d. Die Androgendeprivation sollte kontinuierlich durchgeführt werden, wenn der PSA-Wert nach spätestens 7 Monaten nicht unter 4 ng/mL abfällt. (B, LoE 1(+), Literatur: [737-739])**

737. Magnan S et al. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1(9):1261-9.

738. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013;31(16):2029-36.

739. Hussain M et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. The New England journal of medicine 2013;368(14):1314-25.

e. Bei Abfall des PSA-Wertes unter 4 ng/mL kann nach ausführlicher Aufklärung alternativ eine intermittierende Hormontherapie angeboten werden. (0, LoE 1(+), Literatur: [737-739])

Hintergrund

a) Eine sofortige hormonablativ Therapie ist mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens verbunden [691]. Die Ergebnisse sind jedoch im nichtmetastasierten und ebenso im metastasierten Stadium für das Gesamtüberleben nicht eindeutig. Aufgrund der guten Ansprechraten und der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im symptomatischen meta-stasierten Stadium wird jedoch eine starke Empfehlung zur sofortigen hormonabla-tiven Therapie ausgesprochen. Die kausale Therapie ist einer symptomatischen Behandlung eindeutig vorzuziehen. Neben einer Verlängerung des progressions-freien Überlebens gibt es Hinweise darauf, dass eine frühzeitig eingeleitete Androgendeprivation Komplikationen infolge einer Progression der Grunderkran-kung (z. B. durch eine pathologische Fraktur) reduziert [693].

Sowohl bezüglich der Indikationsstellung als auch bezüglich anderer Aspekte der Androgendeprivation (AD) lässt sich auf dem Boden der publizierten Analysen die Situation von Patienten mit lokalisiertem PCa nicht sicher von der bei Patienten mit metastasiertem PCa differenzieren. Außerdem existiert kein Nachweis dafür, dass sich hormonnaive Patienten in lokalisierten Tumorstadien bezüglich des Anspre-chens auf eine AD anders verhalten als solche mit metastasiertem PCa. Demzufol-ge wurden sowohl in der methodisch guten Metaanalyse von Wilt 2001[691] als auch in den ASCO-Leitlinien von 2004 bzw. 2007 [37; 693] sowie in der vorliegen-den Leitlinie Studienergebnisse von Patienten mit lokalisierten und fortgeschritte-nen Stadien für die Empfehlungen herangezogen.

693. Loblaw DA et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22(14):2927-41

b) Eine ähnliche Empfehlung findet sich im Kapitel Watchful Waiting und alleinige hormonablativ Therapie beim nichtmetastasierten PCa. Die Empfehlung zitiert die Substanzen, die in randomisierten kontrollierten Studien wirksam zur AD einge-setzt wurden. Der systematische Review von Wilt 2001 [691] beinhaltet Studien zu Orchiektomie und LHRH-Agonisten. Zusätzlich sind in den Studien der VACURG [696] noch Östrogene bzw. DES eingesetzt worden. Iversen 2006 [685] setzt Bicalutamid ein, Studer 2006 [686] ebenfalls LHRH-Agonisten oder Orchiektomie. Der Einsatz von GnRH-Blockern wird aus der ebenso guten Ab-senkung des Testosteronspiegels wie durch LHRH-Agonisten abgeleitet. Von den GnRH-Antagonisten sind die Substanzen Abarelix seit 2005 und Degarelix seit Feb-ruar 2007 für die Indikation der hormonablativen Therapie des fortgeschrittenen PCa zugelassen. Eine Monotherapie mit steroidalen Antiandrogenen ist im Vergleich zu einer LHRH-Analogatherapie mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben assoziiert und sollte nicht empfohlen werden [37].

c) Die PCTCG-Metaanalyse [694] mit überwiegend metastasierten Patienten weist einen nicht signifikanten etwa zweiprozentigen Vorteil im Fünf-Jahres-Überleben für Patienten mit maximaler Androgenblockade nach. Eine Subgruppenanalyse der maximalen Androgenblockade mit Nilutamid oder Flutamid ergibt einen signifikanten Fünf-Jahres-Überlebensvorteil zu Gunsten der maximalen Blockade von 3 %. Demgegenüber ist die kombinierte Gabe mit Cyproteronacetat signifikant schlech-ter als die einfache AD. Insgesamt fiel ein nichtsignifikanter Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der maximalen AD auf. Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch die kombinierte AD bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität und erheblichen Mehrkosten kommen alle drei Quell-Leitlinien [99; 104; 158] zu dem Schluss, dass die maximale AD nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll. Die ASCO-Leitlinie [37] empfiehlt dagegen eine Berücksichtigung der kombinierten AD („should be considered“) und begründet dies durch einen methodisch von den Autoren dieser Leitlinie als kritisch zu betrach-tenden indirekten Analogieschluss aus mehreren Studien [744]. Weiter verweisen die ASCO-Autoren zur Begründung auf eine methodisch schwache Studie von Akaza 2004 (Update in [745]). Die zusätzliche Toxizität von Bicalutamid in der Kombinationstherapie

wird von den ASCO-Autoren als minimal bzw. vernachlässigbar klein eingeschätzt. Daraus resultiert die von den übrigen o. g. Leitlinien abweichende Formulierung.

744. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93(9):1177-82 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15180600>.

745. Usami M. Bicalutamide 80 mg combined with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist (LHRH-A) versus LHRH-A monotherapy in advanced prostate cancer: findings from a phase III randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10(2):194-201

d) Grundlage dieser Empfehlung sind zwei Metaanalysen [737; 738], die jeweils Primärstudien zum Vergleich von kontinuierlicher und intermittierender Androgendeprivation zusammenfassen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien, inklusive der größten Studie mit mehr als eintausend Patienten [739], hatte als Einschlusskriterium für eine Randomisierung zwischen kontinuierlicher oder intermittierender Therapie das Absinken des PSA-Wertes nach einer mehrmonatigen Induktionsphase (bis zu 7 Monate) unter 4 ng/mL. Für Patienten mit höheren Werten nach der ADT-Induktionsphase liegen nach Ansicht der Leitliniengruppe ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer IADT vor, sodass sie für diese Indikation nicht empfohlen wird.

e) In den vorliegenden, zusammengefassten Studien überwiegend moderater Qualität wurden Patienten unterschiedlicher Stadien eingeschlossen und keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Metaanalysen, ebenso wie die größte Studie, welche ausschließlich metastasierte Stadien einschloss, können keine eindeutige Unter- oder Überlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich Gesamt- oder Krebspezifischem Überleben sowie der Zeitdauer bis zum Fortschreiten der Krankheit belegen. Allerdings zeigt die Hussain-Studie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil von median 5,8 vs. 5,1 Jahren für die kontinuierliche ADT bei deutlichen Limitationen. Auch bezüglich des Schadenspotentials durch Nebenwirkungen sowie Auswirkungen auf die Lebensqualität ist die Datenlage unklar oder nicht ausreichend vorhanden, deshalb sollen die individuellen Voraussetzungen des Patienten besonders berücksichtigt werden. Die 2016 aktualisierte EAU-Leitlinie [746] spricht ebenfalls eine kann-Empfehlung zur intermittierenden Therapie nach entsprechender Induktionsphase bei metastasierten Patienten aus.

746. European Association of Urology (EAU), Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, Henry A, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. EAU guidelines on prostate cancer: 6. Disease Management. Arnhem: EAU; 2016 [cited: 2016 Sep 19].

### 6.22 Empfehlung (2009)

Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen. (0; LoE 1+, Literatur: [99; 104; 158; 694])

99. Heidenreich A et al. European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2007.

104. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27].

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

694. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8

### 6.23 Empfehlung (2009)

Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden. (0, LoE 1+; Literatur: [104; 389; 740-742])

104. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27].

389. Heidenreich A et al. European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011.

740. Miller K et al. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer. *Der Urologe* Aug 2006;45(5):580, 582-5.

741. Conti PD et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005009 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943832>.

742. Hering F et al. Metastatic adenocarcinoma of the prostate: comparison between continuous and intermittent hormonal treatment. *Braz J Urol* 2000;26:276-82.

	<p><b>Kommentar zur Leitlinie</b></p> <p>Aktualisierte Empfehlungen zu Docetaxel berücksichtigen nicht die Zulassung</p>
<p><b>NICE, 2014 [13]</b></p> <p>Prostate Cancer: diagnosis and treatment</p>	<p><b>Fragestellung(en)</b></p> <p>In men with metastatic prostate cancer, which type of initial hormone therapy is the most clinically effective?</p> <p>Is intermittent hormone therapy as effective as continuous hormone therapy in men receiving long-term hormonal therapy for prostate cancer?</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• development of this guideline was based upon methods outlined in the „NICE guidelines manual“, Modified Delphi consensus methodology</li> <li>• update of CG58: Recommendations are marked <b>[2008]</b>, <b>[2014]</b> or <b>[new 2014]</b> to indicate the year of the last evidence review: <ul style="list-style-type: none"> <li>- [2008] indicates that the evidence has not been updated and reviewed since 2008</li> <li>- [2014] indicates that the evidence has been updated and reviewed but no changes to the 2008 recommendation has been made</li> <li>- [new 2014] indicates that the evidence has been reviewed and a new recommendation has been made.</li> </ul> </li> </ul> <p>Suchzeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ For topics that were updated from the 2008 guideline, searches were set to only identify evidence published after June 2007</li> <li>○ No date limits to searches carried on new topics</li> <li>○ Search up to 14 May 2013</li> </ul> <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"> <li>• (zu detaillierten Angaben der jeweiligen quality of evidence siehe GL fullversion)</li> </ul> <p>GoR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Offer“ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm</li> <li>• „Do not offer“ – the intervention will not be of benefit for most patients</li> </ul> <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</p>

on the patient's values and preferences than for an „offer“ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

**Table 1 Risk stratification for men with localised prostate cancer**

Level of risk	PSA		Gleason score		Clinical stage
Low risk	<10 ng/ml	and	≤6	and	T1-T2a
Intermediate risk	10-20 ng/ml	or	7	or	T2b
High risk <sup>1</sup>	>20 ng/ml	or	8-10	or	≥T2c

<sup>1</sup> High-risk localised prostate cancer is also included in the definition of locally advanced prostate cancer.

**8 Metastatic prostate cancer**

<b>Recommendation</b>	<b>Offer bilateral orchidectomy to all men with metastatic prostate cancer as an alternative to continuous luteinising hormone-releasing hormone agonist therapy. [2008]</b>
Qualifying statement	There are randomised studies which show comparable survival benefit and side effects for bilateral orchidectomy. There is good evidence that bilateral orchidectomy is more cost effective, but the GDG recognised the importance of patient preference in this issue.

**Clinical evidence (2008)**

Evidence came from a systematic review of 13 randomised trials of hormonal monotherapy in prostate cancer. Meta-analysis suggested comparable overall survival benefit between orchidectomy and LHRHa's. The evidence about adverse effects was less reliable due to reporting inconsistencies between trials, although adverse event rates appeared similar in orchidectomy and LHRHa treatment groups.

Seidenfeld, J., et al. (2001) Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. [Review] [330 refs]. Evidence Report: Technology Assessment (Summary), i-x.

Seidenfeld, J., et al. (2000) Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern.Med, 132: 566-577.

<b>Recommendation</b>	<b>Do not offer combined androgen blockade as a first-line treatment for men with metastatic prostate cancer. [2008]</b>
Qualifying statement	Evidence shows only a modest survival benefit for combined androgen blockade and high costs.

	<p>Clinical evidence (2008)</p> <p>Evidence from 27 randomised trials, summarised in two systematic reviews, shows a small survival advantage with combined androgen blockade using non-steroidal anti-androgens. The estimate of five year overall survival from meta-analysis was 28% for men treated with combined androgen blockade compared with 25% for those treated with androgen deprivation alone. Using the rate of treatment deprivation as a index of treatment toxicity, Samson, Seidenfeld and co-workers reported that men treated with LHRHa alone withdrew from therapy at a rate of 4% or less compared with a rate of 8% or more in men receiving CAB.</p> <p>Prostate Cancer Trialists (2000) Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet, 355: 1491–1498.</p> <p>Seidenfeld et al. 2001: siehe oben</p> <p>Samson, D. J., et al. (2002) Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. Cancer, 95: 361–376.</p> <table border="1" data-bbox="464 927 1390 1458"> <tr> <td data-bbox="464 927 719 1106"><b>Recommendation</b></td> <td data-bbox="719 927 1390 1106"><b>For men with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia in the hope of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide<sup>ee</sup> (150 mg). [2008]</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1106 719 1196">Qualifying statement</td> <td data-bbox="719 1106 1390 1196">Evidence from randomised trials confirms the relative protection from loss of sexual function.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1196 719 1375"><b>Recommendation</b></td> <td data-bbox="719 1196 1390 1375"><b>Begin androgen deprivation therapy and stop bicalutamide treatment in men with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function. [2008]</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1375 719 1458">Qualifying statement</td> <td data-bbox="719 1375 1390 1458">This recommendation is based on GDG consensus alone.</td> </tr> </table> <p>Clinical evidence (2008)</p> <p>Meta-analysis of 13 randomised trials of hormonal monotherapy showed a trend towards poorer overall survival with anti-androgen monotherapy than with castration. The two therapies had different toxicity profiles. Gynaecomastia was more likely with non-steroidal anti-androgens, whereas hot flushes and reduced sexual function were more likely with androgen deprivation. The proportion withdrawing from anti-androgen monotherapy and LHRHa treatment was similar, however, suggesting comparable tolerability.</p> <p>Seidenfeld, J., et al. (2001): sieh oben</p> <p>Seidenfeld, J., et al. (2000): siehe oben</p>	<b>Recommendation</b>	<b>For men with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia in the hope of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide<sup>ee</sup> (150 mg). [2008]</b>	Qualifying statement	Evidence from randomised trials confirms the relative protection from loss of sexual function.	<b>Recommendation</b>	<b>Begin androgen deprivation therapy and stop bicalutamide treatment in men with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function. [2008]</b>	Qualifying statement	This recommendation is based on GDG consensus alone.
<b>Recommendation</b>	<b>For men with metastatic prostate cancer who are willing to accept the adverse impact on overall survival and gynaecomastia in the hope of retaining sexual function, offer anti-androgen monotherapy with bicalutamide<sup>ee</sup> (150 mg). [2008]</b>								
Qualifying statement	Evidence from randomised trials confirms the relative protection from loss of sexual function.								
<b>Recommendation</b>	<b>Begin androgen deprivation therapy and stop bicalutamide treatment in men with metastatic prostate cancer who are taking bicalutamide monotherapy and who do not maintain satisfactory sexual function. [2008]</b>								
Qualifying statement	This recommendation is based on GDG consensus alone.								
	<p>The European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist</p>								

<p><b>Mottet N et al., 2015 [11].</b></p>	<p>medical professionals assess the evidence-based management of prostate cancer (PCa).</p>																						
<p><b>EAU</b></p> <p><b>Guidelines on Prostate Cancer</b></p> <p><b>Update von 2014</b></p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Prostate Cancer Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of urologists, radiation oncologists, medical oncologists, a radiologist, a pathologist and a patient stakeholder organisation representative.</li> <li>• For the 2016 PCa Guidelines, new and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature.</li> <li>• 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</li> <li>• Update <i>von 2014</i></li> <li>• Suchzeitraum: bis April 24th 2015</li> </ul> <p>LoE und GoR</p> <p>A classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence</p> <p><b>Table 1: Level of evidence*</b></p> <table border="1" data-bbox="475 1196 1396 1563"> <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> <p><b>Table 2: Grade of recommendation*</b></p> <table border="1" data-bbox="483 1688 1396 1890"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>Nature of recommendations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendation and including at least one randomised trial</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*Modified from Sackett, et al. (1).</i></p> <p>Sonstige methodische Hinweise</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	Grade	Nature of recommendations	A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendation 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
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																						
Grade	Nature of recommendations																						
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendation 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																						

- Studiencharakteristika sowie Qualitätsbeurteilung nicht gelistet.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

**Table 4.2.2: EAU risk groups for biochemical recurrence of localised and locally advanced prostate cancer**

	Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
<b>Definition</b>	PSA < 10 ng / mL and GS < 7 and cT1-2a	PSA 10-20 ng /mL or GS 7 or cT2b	PSA > 20 ng / mL or GS > 7 or cT2c	any PSA any GS cT3-4 or cN+
	<b>Localised</b>			<b>Locally advanced</b>

*PSA=prostate-specific antigen.*

Empfehlung

**6.6.8. Guidelines for the first-line treatment of metastatic prostate cancer**

Treatment type	Modality	Recommendation	LE	GR
Castration combined with chemotherapy	Docetaxel combined with castration	Offer castration combined with chemotherapy to all patients whose first presentation is M1 disease and who are fit enough for chemotherapy.	1a	A
Castration alone	Surgical, LHRH agonist, OR LHRH antagonist	Offer castration alone with or without an anti-androgen to patients unfit for, or unwilling to consider, castration combined with chemotherapy.	1b	A
		Do not prescribe abiraterone acetate or enzalutamide outside of a clinical trial.	3	A
Castration combined with any local treatment	Radiotherapy/Surgery	Use castration combined with local treatment in an investigational setting only.	3	A

6.6.9. **Guidelines for hormonal treatment of metastatic prostate cancer**

<b>Recommendation</b>		<b>LE</b>
In M1 symptomatic patients, offer immediate castration to palliate symptoms and reduce the risk for potentially catastrophic sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction, extra-skeletal metastasis).		1b
In M1 asymptomatic patients, offer immediate castration to defer progression to a symptomatic stage and prevent serious disease progression-related complications.		1b
In newly diagnosed M1 patients, offer castration combined with docetaxel, provided patients are fit enough to receive chemotherapy.		1a
In M1 asymptomatic patients, discuss deferred castration with a well-informed patient since it lowers the treatment side-effects, provided the patient is closely monitored.		2b
<b>Anti-androgens</b>		
In M1 patients treated with an LHRH agonist, offer short-term administration of anti-androgens to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.		2a
Start anti-androgens used for 'flare-up' prevention on the same day as an LHRH analogue is started or for up to 7 days before the first LHRH analogue injection if patient has symptoms). Treat for four weeks.		3
Do <u>not</u> offer anti-androgen monotherapy in M1 patients.		1a
<b>Intermittent treatment</b>		
Population	In asymptomatic M1 patients, offer intermittent treatment to highly motivated men, with a major PSA response after the induction period.	1b
Threshold to start and stop ADT	<ul style="list-style-type: none"> <li>In M1 patients follow the schedules used in published clinical trials on timing of intermittent treatment. Stop treatment when the PSA level is &lt; 4 ng/mL after 6 to 7 months of treatment.</li> <li>Resume treatment when the PSA level is &gt; 10-20 ng/mL (or to the initial level if &lt; 20 ng/mL).</li> </ul>	4
Drugs	In M1 patients, offer combined treatment with LHRH agonists and NSAA.	1b
	Offer LHRH antagonists, especially in patients with an impending spinal cord compression or bladder outlet obstruction.	2

*ADT=androgen deprivation therapy; LHRH=luteinising hormone-releasing hormone; NSAA=non-anti-androgen; PSA=prostate specific antigen.*

6.5.2. Testosterone-lowering therapy (castration)

6.5.2.1. Castration level

Surgical castration is still considered the primary treatment modality for ADT. It leads to a considerable decline in testosterone levels: the 'castration level' [...]

521.Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56: 1021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113751>

522.Morote, J., et al. Individual variations of serum testosterone in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*, 2009. 103: 332. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007366>

523.Pickles, T., et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: does it happen and does it matter? BJU Int, 2012. 110: E500. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564197>

524.Klotz, L., et al. MP74-01 Nadir Testosterone on ADT predicts for time to castrate resistant progression: A secondary analysis of the PR-7 intermittent vs continuous ADT trial. J Urol. 191: e855. [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(14\)02593-2/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(14)02593-2/abstract)

#### 6.5.2.2. Bilateral orchiectomy

Bilateral orchiectomy, or subcapsular pulpectomy, is a simple, cheap and virtually complication-free surgical procedure. It is easily performed under local anaesthesia [525] and it is the quickest way to achieve a castration level which is usually reached within less than 12 hours. It is irreversible and does not allow for intermittent treatment.

525.Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. Br J Urol, 1988. 61: 143. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3349279>

[...]

#### 6.5.4.1. Achievement of castration levels

Chronic exposure to LHRH agonists results in the down-regulation of LHRH-receptors, suppressing LH and FSH secretion and therefore testosterone production. A castration level is usually obtained within 2-4 weeks [529]. Although there is no formal direct comparison between the various compounds, they are considered to be equally effective [530] and comparable to orchiectomy [531] [530].

529.Klotz, L., et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int, 2008. 102: 1531. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19035858>

530.Seidenfeld, J., et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 2000. 132: 566. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744594>

531.Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 220. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18432528>

#### 6.5.4.2. 'Flare-up' phenomenon

The 'flare-up' phenomenon might lead to detrimental clinical effects (the clinical flare) such as increased bone pain, acute bladder outlet obstruction, obstructive renal failure, spinal cord compression, and cardiovascular death due to hypercoagulation status [532].

Patients at risk are usually those with high-volume, symptomatic, bony disease. Concomitant therapy with an anti-androgen decreases the incidence of clinical flare, but does not completely remove the risk.

532.Bubley, G.J. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology, 2001. 58: 5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11502435>

#### 6.5.5. Luteinising-hormone-releasing hormone antagonists

Luteinizing-hormone releasing hormone antagonists immediately bind to LHRH receptors, leading to a rapid decrease in LH, FSH and testosterone levels without any flare. The practical shortcoming of these compounds is the lack of a long-acting depot formulation with only monthly formulations being available.

[...]

#### 6.5.5.2. Degarelix

Degarelix is an LHRH antagonist with a monthly subcutaneous formulation. The standard dosage is 240 mg in the first month, followed by monthly injections of 80 mg. Most patients achieve a castrate level at day 3 [535]. An extended follow-up has been published, suggesting a better PFS compared to monthly leuprorelin [535]. Its definitive superiority over the LHRH analogues remains to be proven.

535. Crawford, E.D., et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol*, 2011. 186: 889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788033>

#### 6.5.6.1. Steroidal anti-androgens

These compounds are synthetic derivatives of hydroxyprogesterone. Their main pharmacological side-effects are secondary to castration (gynaecomastia is quite rare) whilst the non-pharmacological side effects are cardiovascular toxicity (4-40% for CPA) and hepatotoxicity.

##### 6.5.6.1.1. Cyproterone acetate (CPA)

[...] In one randomised trial [536] CPA showed a poorer OS when compared with LHRH analogues. An underpowered RCT comparing CPA monotherapy with flutamide in M1b PCa did not show any difference in disease specific- and OS at a median follow-up of 8.6 years [537]. Other CPA monotherapy studies suffer from methodological limitations preventing firm conclusions.

536. Moffat, L.E. Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 1990. 18 Suppl 3: 26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2151272>

537. Schroder, F.H., et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol*, 2004. 45: 457. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041109>

[...]

##### 6.5.6.2. Non-steroidal anti-androgens

Non-steroidal anti-androgen monotherapy has been promoted on the basis of improved QoL compared to castration. Anti-androgens do not suppress testosterone secretion and it is claimed that libido, overall physical performance and bone mineral density (BMD) are frequently preserved [538]. Non-androgen pharmacological side-effects differ between agents, with bicalutamide showing a more favourable safety and tolerability profile than flutamide and nilutamide [539]. All three

agents share a common potential liver toxicity (occasionally fatal) therefore, patients' liver enzymes must be monitored regularly.

538.Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323>

539.Iversen, P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology*, 2002. 60: 64. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12231053>

[...]

#### 6.5.6.2.3.Bicalutamide

The dosage licensed for use in CAB is 50 mg/day, and 150 mg for monotherapy. The androgen pharmacological side-effects are mainly gynaecomastia (70%) and breast pain (68%). However, bicalutamide monotherapy offers clear bone protection compared with LHRH analogues and probably LHRH antagonists [538,540].

538.Smith, M.R., et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2546. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15226323>

540.Wadhwa, V.K., et al. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*, 2009. 104: 800. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19338564>

### 6.6.Treatment: Metastatic prostate cancer

[...]

#### 6.6.3.First-line hormonal treatment

Primary ADT has been the standard of care for the past decades [520]. There is no level 1 evidence for, or against, a specific type of ADT, whether orchiectomy, an LHRH analogue or antagonist, except in patients with impending spinal cord compression for whom either a bilateral orchidectomy, or an LHRH antagonist are the preferred options.

520.Pagliarulo, V., et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2012. 61: 11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871711>

[...]

#### 6.6.4.Combination therapies

##### 6.6.4.1.Complete androgen blockade (CAB)

There are conflicting results from several studies comparing CAB with monotherapy. The largest RCT in 1,286 M1b patients found no difference between surgical castration with or without flutamide [550]. Systematic reviews have shown that CAB using a non-steroidal anti-androgen (NSAA) appears to provide a small survival advantage (< 5%) vs. monotherapy (surgical castration or LHRH agonists) [551,552] beyond 5 years of survival [553] but this minimal advantage in a small subset of patients must be balanced against the increased side effects associated with long-term use of NSAAs.

550.Eisenberger, M.A., et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 1998. 339: 1036. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9761805>

551. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 2000. 355: 1491. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10801170>

552. Schmitt, B., et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: Cd001526. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796804>

553. Akaza, H., et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer*, 2009. 115: 3437. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536889>

#### 6.6.4.2. Non-steroidal anti-androgen (NSAA) monotherapy

Based on a Cochrane systematic review [554] comparing NSAA monotherapy to castration (either medical or surgical), NSAA was considered to be less effective in terms of OS, clinical progression, treatment failure and treatment discontinuation due to adverse events. The evidence quality of the studies included in this review was rated as moderate.

554. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979481>

#### 6.6.4.3. Intermittent versus continuous androgen deprivation therapy (IAD)

[...] So far, the SWOG 9346 [559] is the largest trial conducted in M1b patients. Out of 3,040 selected patients, only 1,535 were randomised based on the inclusion criteria set. This highlights that at best only 50% of M1b patients might be candidates for IAD, i.e. the best PSA responders. This was a non-inferiority trial leading to inconclusive results: (HR: 1.1; CI: 0.99-1.23), with the upper limit being above the pre-specified 90% upper limit of 1.2. The pre-specified non-inferiority limit was not achieved, and the results did not show a significant inferiority for any treatment arm. However, inferior survival with IAD cannot be completely ruled out based on this study.

Other trials did not show any survival difference with a HR for OS of 1.04 (0.91-1.19). [...] there was no difference in OS or CSS between IAD and continuous androgen deprivation. A recent review of the available phase III trials highlighted the limitations of most trials and suggests a cautious interpretation of the non-inferiority results. There is a trend favouring IAD in terms of QoL, especially regarding treatment-related side effects, such as hot flushes. In some cohorts the negative impact on sexual function was less pronounced with IAD. Two very recently published prospective trials came to the same conclusions [560,561].

Other possible long-term benefits of IAD include bone protection [562] and a protective effect against metabolic syndrome. This possible protective effect has been challenged recently [563] and deserves more studies. Testosterone recovery was observed in most studies [564] leading to intermittent castration. [...] IAD is feasible and accepted by the patients [564].

The PSA threshold at which ADT must be stopped or resumed still needs to be defined in prospective studies [556,564]. Nevertheless, there is consensus amongst authors on some statements:

- IAD is based on intermittent castration. Therefore, only drugs leading to castration are suitable.
- Most data has been published on CAB (rather than IAD).
- LHRH antagonist might be a valid alternative to an agonist.
- The induction cycle cannot be longer than 9 months, otherwise testosterone recovery is unlikely.
- ADT should be stopped only if patients have fulfilled all of the following criteria:
  - well-informed and compliant patient;
  - no clinical progression;
  - clear PSA response, empirically defined as a PSA < 4 ng/mL in metastatic disease.[...]
- The group of patients who will benefit most from IAD still has to be defined but the most important factor seems to be the patient's response to the first cycle of IAD, e.g. the PSA level response [556].

IAD might be an option in patients with metastatic disease after a standardised induction period.

555.Niraula, S., et al. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 2029. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23630216>

556.Sciarra, A., et al. A novel therapeutic option for castration-resistant prostate cancer: after or before chemotherapy? *Eur Urol*, 2014. 65: 905. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838638>

557.Botrel, T.E., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2014. 14: 9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460605>

558.Brungs, D., et al. Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2014. 17: 105. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24686773>

559.Hussain, M., et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 368: 1314. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550669>

560.Verhagen, P.C., et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol*, 2014. 32: 1287. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24258313>

561.Calais da Silva, F., et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol*, 2014. 66: 232. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249153>

562.Higano, C., et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology*, 2004. 64: 1182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15596194>

563.Hershman, D.L., et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015: 1.

564. Abrahamsson, P.A. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol*, 2010. 57: 49.

565. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>

#### 6.6.4.4. Immediate versus deferred androgen deprivation therapy

In symptomatic patients, immediate treatment is mandatory. However, controversy still exists for asymptomatic metastatic patients due to the lack of quality studies. Current insights are mainly based on flawed, underpowered RCTs, with mixed patient populations (i.e. locally advanced, M1a, M1b status), and a variety of ADT treatments and follow-up schedules. [...]

A Cochrane review extracted four good-quality RCTs: the VACURG I and II trials, the MRC trial, and the ECOG 7887 study [554]. All of these studies were conducted in the pre-PSA era and included patients with advanced PCa, who had received early vs. deferred ADT, either as primary therapy or adjuvant after RP [565]. No improvement in OS was observed in the M1a/b population, although early ADT significantly reduced disease progression and associated complications. [...]

554. Kunath, F., et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 6: CD009266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979481>

565. Nair, B., et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: Cd003506. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869665>

#### 6.6.5. Hormonal treatment combined with chemotherapy

[...] upfront docetaxel combined with ADT should be considered as a new standard in men presenting with metastases at first presentation, provided they are fit enough to receive the drug [572]. Docetaxel is used at the standard regimen of 75mg/sqm combined with steroids premedication, but without prolonged corticotherapy.

544. Glass, T.R., et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol*, 2003. 169: 164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478127>

546. Sweeney, C.J., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373: 737. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244877>

568. Gravis, G., et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23306100>

569. James, N.D., et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5001), 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232>

571. James, N.D., et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an

	<p>adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet, 2015. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26719232</a></p> <p>572.Vale, C.L., et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol, 2015. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718929</a></p> <p>573.Smith, T.J., et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2015. 33: 3199. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616</a></p> <p>6.6.6.Prostate targeted therapy in newly diagnosed metastatic disease</p> <p>Data from the retrospective SEER data-base [574] and the Munich cancer registry [575] suggest an OS and CSS benefit when RP or brachytherapy are added to ADT in newly diagnosed M1 patients. A small prospective experimental cohort of well selected patients responding to 6 months ADT and with &lt; 3 bone spots confirmed the feasibility and after a median 34 months follow up, suggested a better CSS [576]. However, these results must be considered as experimental and deserve prospective trials (already underway) before being adopted in daily practice.</p> <p>574.Culp, S.H., et al. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. Eur Urol, 2014. 65: 1058.<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290503">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290503</a></p> <p>575.Gratzke, C., et al. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: data from the Munich Cancer Registry. Eur Urol, 2014. 66: 602. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821581">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24821581</a></p> <p>576.Heidenreich, A., et al. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. J Urol, 2015. 193: 832. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254935">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25254935</a></p> <p>6.6.7.Metastasis-directed therapy</p> <p>In patients relapsing after a local treatment, a metastases-targeting therapy has been proposed, with the aim to delay systemic treatment. A recent systematic review clearly highlighted that at this time this approach must, as yet, be considered as experimental [577].</p> <p>577.Ost, P., et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. Eur Urol, 2015. 67: 852. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240974">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25240974</a></p>
<p><b>Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2012 [1]</b></p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>The purpose of this guideline is to describe the appropriate management and follow up strategies for prostate cancer.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in</p>

<p>Prostate cancer. Clinical practice guideline Vers. 6</p>	<p>Evidenztabelle von „Knowledge Management Specialists“, informale Konsensusprozesse, kein Graduierungssystem</p> <p>Update: ursprünglich entwickelt im Januar 2005; revidiert im Januar 2009, Januar 2011, September 2013, und Oktober 2014 und März 2015</p> <p>Suchzeitraum: für die 2015-aktuelle Aktualisierung, keine formale Literaturrecherche durchgeführt; für die 2014-aktuelle Aktualisierung, die Pubmed durchsucht von 2010 bis 2014; nur Phase III Studien für die Einschließung</p> <hr/> <p><b>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</b></p> <p><u>Definition of risk categories for clinical staging (10-12)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Low- müssen alle der folgenden: T1- T2a und Gleason score ≤6 und PSA &lt;10 ng/mL.</li> <li>• Intermediate- Tumoren, die nicht die Kriterien für Low- oder High-Risiko erfüllen: T2b-T2c oder Gleason 7 oder PSA 10-20 ng/mL.</li> <li>• High- müssen mindestens eines der folgenden: T3a oder höher; Gleason score ≥ 8; oder PSA &gt;20 ng/mL.</li> </ul> <p>ADVANCED DISEASE</p> <p><u>Stage T1-4, N1-3, M+ Hormone Sensitive Disease (Indikationen umfassen symptomatische Erkrankung oder asymptomatische Erkrankung.)</u></p> <p><i>Management</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische Kastration</li> <li>• Medizinische Kastration</li> <li>• Behandlung mit einem LHRH-Analogen (agonistisch oder antagonistisch) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenn zuerst eingeführt, ein nicht-steroidales Antiandrogen (z.B. bicalutamid 50 mg täglich, flutamid 250 mg dreimal täglich oder nilutamid 300mg täglich) sollte gleichzeitig mit der ersten Verabreichung von LHRH für 2 Wochen bis 1 Monat gegeben werden, um den potenziellen initialen Testosteronanstieg zu blockieren.</li> <li>○ Das nicht-steroidale Antiandrogen sollte gleichzeitig mit der ersten LHRH-Analogen-Injektion verabreicht und für mindestens 14 Tage fortgesetzt werden.</li> <li>○ Medizinische und chirurgische Kastration sind gleich wirksam, und die Risiken, Vorteile und wirtschaftlichen Auswirkungen sollten mit dem Patienten diskutiert werden.</li> </ul> </li> <li>• Behandlung mit gonadotropin-freisetzendem Hormon (GnRH) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der GnRH-Antagonist Degarelix ist bei der Unterdrückung von Testosteron genauso wirksam und erreicht die Testosteronunterdrückung schneller (49) als GnRH-Agonisten. Die Behandlung mit einem GnRH-Antagonisten (Degarelix) vermeidet das Risiko von</li> </ul> </li> </ul>
---	--

testosterone “flare” that occurs with GnRH agonists (50). Treatment with a GnRH antagonist eliminates the need for concomitant administration of a peripheral anti androgen.

- PSA reduction occurred significantly faster with Degarelix when compared to GnRH agonists without increases in treatment related side effects (49).
- No survival benefit has been demonstrated with Degarelix compared to traditional LHRH agonists and injections are administered monthly.
- Degarelix is not presently funded in Alberta.
- Single agent antiandrogens
  - Nonsteroidal antiandrogens can be administered to those patients wishing to maintain potency. This may result in a reduction in disease-free survival. To date there is insufficient data to recommend bicalutamide at the 150 mg/day dose and it is not approved by Health Canada.
  - Bicalutamide 50 mg orally once a day.
  - Flutamide 250 mg orally three times daily.
  - Nilutamide 300 mg orally once a day for one month, then decrease to 150 mg daily.
- Use of intermittent hormone therapy is controversial. Recent data suggests that intermittent is not non-inferior to continuous, which does not necessarily mean intermittent is inferior to continuous.
- Patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer have an improved quality of life if they continue to be physically active. Patients should be counseled on the role of maintaining physical fitness and activity while on hormonal therapy.

NOTE: Ongoing total androgen blockade (e.g. castration with LHRH agonist/antagonist plus a nonsteroidal antiandrogen) is not recommended.

- Docetaxel chemotherapy for castrate sensitive disease
  - Data from the CHAARTED trial demonstrated significant overall survival benefit of 13 months when administered to patients with castrate sensitive metastatic prostate cancer who are about to or just recently (within 4 months) started hormonal therapy. The greatest benefit was seen in patients with high volume disease.

(53) Sweeney C, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPRCA): An ECOG-led phase III randomized trial. J Clin Oncol 2014;32(5s):suppl; abstr LBA2.

- Patients with high volume disease castrate sensitive metastatic prostate cancer who are about to or just recently started hormonal therapy should be offered 6 cycles of docetaxel chemotherapy at 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks (given

without prednisone). Hormone therapy as above is carried throughout and after docetaxel completion.

## **Discussion**

### ADVANCED DISEASE

#### Stage T1-4, N1-3, M+ Hormone Sensitive Disease

Options for management include surgical castration or medical castration. Medical castration can include treatment with an LHRH analogue. When first introduced, a non-steroidal antiandrogen (e.g. bicalutamide 50 mg daily, flutamide 250 mg three times a day or nilutamide 300mg daily) should be given concurrently with the first administration of LHRH for 2 weeks to 1 month in order to block the potential initial testosterone flare. The non-steroidal antiandrogen should be administered concurrently with the first LHRH analogue injection and continue for a minimum of 14 days afterward. Another option is single agent antiandrogens. Nonsteroidal antiandrogens can be administered to those patients wishing to maintain potency. This may result in a reduction in disease-free survival. To date there is insufficient data to recommend bicalutamide at the 150 mg/day dose and it is not approved by Health Canada. These treatments are equally effective and the risks, benefits, and economic implications should be discussed with the patient. Ongoing total androgen blockade (e.g. castration with LHRH agonist plus a nonsteroidal antiandrogen) is not recommended. Use of intermittent hormone therapy is controversial. Recent data suggests that intermittent is not non-inferior to continuous, which does not necessarily mean intermittent is inferior to continuous.

(46) Calais da Silva FE, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009 Jun;55(6):1269-1277.

(51) Crook JM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 6;367(10):895-903.

Patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer have an improved quality of life if they continue to be physically active. Patients should be counseled on the role of maintaining physical fitness and activity while on hormonal therapy.

(52) Segal RJ, et al. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003 May 1;21(9):1653-1659.

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 31.01.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Therapy - TH]
#3	prostate or prostatic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm* or cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	#2 or #5
#7	#6 Publication Year from 2012 to 2017
#8	#6 Publication Year from 2012 to 2017, in Technology Assessments
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Therapy - TH]
#3	prostate or prostatic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 31.01.2017

#
#1
#2
#3
#4
#5
#6
#7
#8
#9
#10
#11
#12
#13
#14

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 31.01.2017

#	Suchfrage
#1	Prostatic Neoplasms [Mesh]
#2	Search ((prostate[Title/Abstract] OR prostatic[Title/Abstract])
#3	Search ((((((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]))
#4	Search (#3 AND #2)
#5	#1 OR #4
#6	Search ((((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT medline[sb]))
#7	Search (#4 AND #6)
#8	Search (#7) Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2017/12/31
#9	(#8) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])
#10	(#9) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp]))

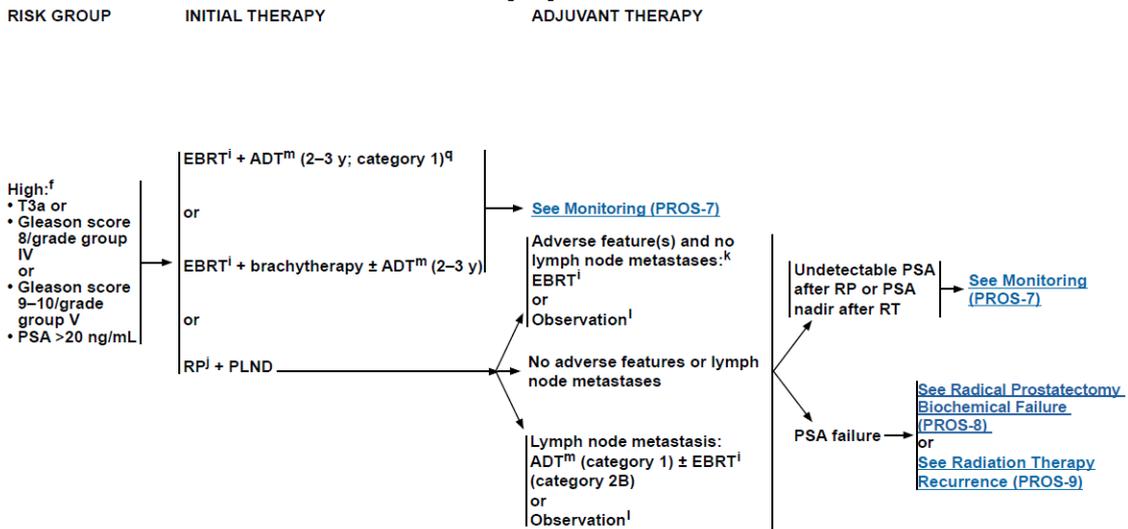
## Literatur:

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Prostate cancer. Version 6 [online]. Edmonton (USA): CancerControl Alberta; 03.2015. [Zugriff: 02.02.2017]. (Clinical practice guideline; Band GU-004. ). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>.
2. **Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, Adolfsson J, Keating NL, Van Hemelrijck M.** Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):386-396.
3. **Botrel TE, Clark O, Lima Pompeo AC, Horta Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al.** Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(6):e0157660.
4. **Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ.** Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(2):105-111.
5. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [online]. Registernummer 043 - 022OL. 22.12.2016. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2016. [Zugriff: 01.02.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2016-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf).
6. **Hosseini SA, Rajabi F, Akbari Sari A, Ayati M, Heidari S, Ghamary F.** Degarelix for the treatment of advanced prostate cancer compared with GnRh-Agonists: a systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2016;30:317.
7. **Kunath F, Borgmann H, Blumle A, Keck B, Wullich B, Schmucker C, et al.** Gonadotropin-releasing hormone antagonists versus standard androgen suppression therapy for advanced prostate cancer A systematic review with meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(11):e008217.
8. **Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al.** Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(6):Cd009266. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009266.pub2/abstract>.
9. **Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Meng Y, et al.** Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016;18(1):102-107.
10. **Meng F, Zhu S, Zhao J, Vados L, Wang L, Zhao Y, et al.** Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2016;16:180.

11. **Mottet N, J. Bellmunt EBP, Representative) RCNvdBGA, M. Bolla NJvCGA, P. Cornford, , S. Culine SJ, T. Lam, M.D. Mason, V. Matveev, , H. van der Poel THvdK, O. Rouvière, , et al.** Prostate Cancer [online]. März 2015European Association of Urology (EAU); 2015. [Zugriff: 02.02.2017]. URL: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf>.
12. **National Cancer Control Programme (NCCP), National Clinical Effectiveness Committee (NCEC).** Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. [online]. 06.2015. Dublin (IRL): Department of Health (DH); 2015. [Zugriff: 02.02.2017]. (National Clinical Guideline; Band 8 ). URL: [http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/Summary%20Guideline\\_Prostate%20Cancer.pdf](http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/Summary%20Guideline_Prostate%20Cancer.pdf).
13. **National Collaborating Centre for Cancer.** Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. Januar 2014. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. [Zugriff: 02.02.2017]. (Clinical guideline; Band 175). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG175>.
14. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Prostate Cancer. [online]. Version 1.2017 Fort Washington (USA): NCCN; 12.2016. [Zugriff: 02.02.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
15. **Ramos-Esquivel A, Fernandez C, Zeledon Z.** Androgen-deprivation therapy plus chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Urol Oncol 2016;34(8):335 e339-335 e319.
16. **Tassinari D, Tamburini E, Gianni L, Drudi F, Fantini M, Santelmo C, et al.** Early Docetaxel and Androgen Deprivation in the Treatment of Metastatic, Hormone-sensitive Prostate Cancer. Rev Recent Clin Trials 2016;11(4):317-323.
17. **Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al.** Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243-256.

# Anhang

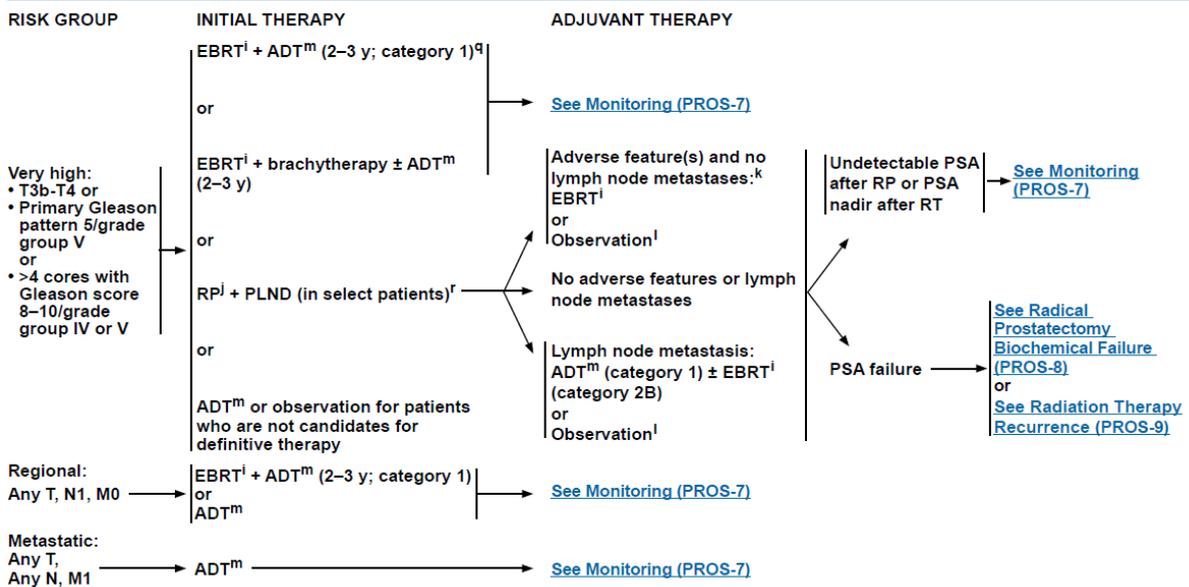
## NCCN Guideline: Prostate Cancer V1.21017 [14]



<sup>f</sup>Patients with multiple adverse factors may be shifted into the next highest risk group.  
<sup>i</sup>See Principles of Radiation Therapy (PROS-D).  
<sup>j</sup>See Principles of Surgery (PROS-E).  
<sup>k</sup>Adverse laboratory/pathologic features include: positive margin(s), seminal vesicle invasion, extracapsular extension, or detectable PSA.  
<sup>l</sup>Observation involves monitoring the course of disease with the expectation to deliver palliative therapy for the development of symptoms or a change in exam or PSA that suggests symptoms are imminent. See Principles of Active Surveillance and Observation (PROS-C).  
<sup>m</sup>See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F).  
<sup>q</sup>Six cycles of docetaxel every 3 weeks without prednisone may be administered after completion of radiation in selected patients who are fit for chemotherapy.  
 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.

Version 1.2017, 12/18/16© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PROS-5

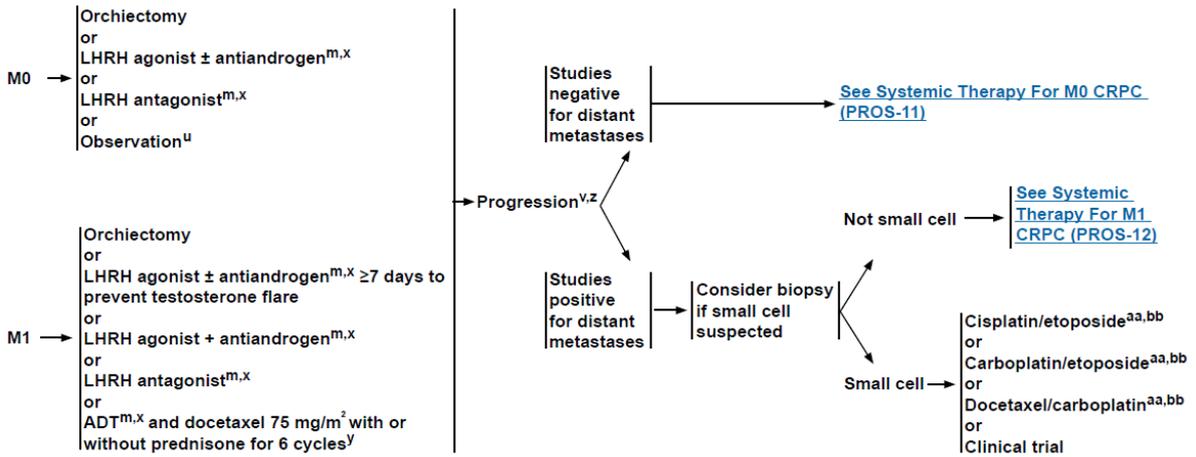


<sup>f</sup>See Principles of Radiation Therapy (PROS-D).  
<sup>j</sup>See Principles of Surgery (PROS-E).  
<sup>k</sup>Adverse laboratory/pathologic features include: positive margin(s), seminal vesicle invasion, extracapsular extension, or detectable PSA.  
<sup>l</sup>Observation involves monitoring the course of disease with the expectation to deliver palliative therapy for the development of symptoms or a change in exam or PSA that suggests symptoms are imminent. See Principles of Active Surveillance and Observation (PROS-C).  
<sup>m</sup>See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F).  
<sup>q</sup>Six cycles of docetaxel every 3 weeks without prednisone may be administered after completion of radiation in selected patients who are fit for chemotherapy.  
<sup>f</sup>RP + PLND can be considered in younger, healthier patients without tumor fixation to the pelvic side-wall.  
 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.

Version 1.2017, 12/18/16© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

PROS-6

SYSTEMIC THERAPY FOR PROGRESSIVE CASTRATION-NAIVE DISEASE<sup>w</sup>



<sup>m</sup>See [Principles of Androgen Deprivation Therapy \(PROS-F\)](#).  
<sup>u</sup>Observation involves monitoring the course of disease with the expectation to begin ADT when symptoms develop or PSA changes to suggest symptoms are imminent. See [Principles of Active Surveillance and Observation \(PROS-C\)](#).  
<sup>v</sup>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 \(PROS-B\)](#).  
<sup>w</sup>The term "castration-naive" is used to define patients who are not on ADT at the time of progression. The NCCN Prostate Cancer Panel uses the term "castration-naive" even when patients have had neoadjuvant, concurrent, or adjuvant ADT as part of radiation therapy provided they have recovered testicular function.  
<sup>x</sup>Intermittent ADT can be considered for men with M0 or M1 disease to reduce toxicity. See [Principles of Androgen Deprivation Therapy \(PROS-F\)](#).  
<sup>y</sup>High-volume disease is differentiated from low-volume disease by visceral metastases and/or 4 or more bone metastases, with at least one metastasis beyond the pelvis vertebral column. Patients with low-volume disease have less certain benefit from early treatment with docetaxel combined with ADT.  
<sup>z</sup>Assure castrate level of testosterone.  
<sup>aa</sup>See [Principles of Immunotherapy and Chemotherapy \(PROS-G\)](#).  
<sup>bb</sup>See [NCCN Guidelines for Small Cell Lung Cancer](#).

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.

Version 1.2017, 12/10/16© National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2016. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

### **3. Nachreichung der Janssen-Cilag GmbH im Stellungnahmeverfahren**

## ITT population - LATITUDE datcut 1 (Safety Analysis Set)

### Treatment-Emergent Adverse Events with Subject Incidence $\geq 5\%$ in Either Arm

Population: [ALL](#)

MedRA preferred term	AA-P		Placebo		OR (95 % CI) : p Value	RR (95 % CI) : p Value	RD (95 % CI) : p Value	HR (95 % CI) : p Value
	(N= 597)	* Median (months)	(N= 602)	* Median (months)				
<b>Any TEAE</b>	558 ( 93.5% )	1.15	557 ( 92.5% )	1.38	1.156 [ 0.741, 1.803] p= 0.5230	1.010 [ 0.979, 1.042] p=0.5721	0.0094 [-.0195, 0.0383] p= 0.5225	1.071 [ 0.951, 1.207] : p =0.2562
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	78 ( 13.1% )		107 ( 17.8% )		0.695 [ 0.507, 0.954] p= 0.0245	0.735 [ 0.562, 0.962] p=0.0253	-.0471 [-.0879, -.0063] p= 0.0236	0.561 [ 0.418, 0.754] : p =0.0001
<b>Anaemia</b>	54 ( 9.0% )		85 ( 14.1% )		0.605 [ 0.421, 0.868] p= 0.0064	0.641 [ 0.464, 0.884] p=0.0067	-.0507 [-.0868, -.0146] p= 0.0059	0.483 [ 0.342, 0.682] : p = <.0001
<b>Gastrointestinal disorders</b>	199 ( 33.3% )		195 ( 32.4% )		1.044 [ 0.820, 1.328] p= 0.7286	1.029 [ 0.875, 1.210] p=0.7586	0.0094 [-.0438, 0.0626] p= 0.7286	0.892 [ 0.731, 1.088] : p =0.2577
<b>Constipation</b>	62 ( 10.4% )		67 ( 11.1% )		0.925 [ 0.642, 1.334] p= 0.6776	0.933 [ 0.673, 1.293] p=0.7098	-.0074 [-.0425, 0.0276] p= 0.6774	0.768 [ 0.542, 1.087] : p =0.1360
<b>Nausea</b>	41 ( 6.9% )		40 ( 6.6% )		1.036 [ 0.660, 1.627] p= 0.8777	1.034 [ 0.679, 1.574] p=0.9087	0.0022 [-.0262, 0.0306] p= 0.8777	0.880 [ 0.567, 1.364] : p =0.5666
<b>Vomiting</b>	37 ( 6.2% )		36 ( 6.0% )		1.039 [ 0.647, 1.668] p= 0.8748	1.036 [ 0.664, 1.617] p=0.9043	0.0022 [-.0249, 0.0292] p= 0.8748	0.881 [ 0.555, 1.399] : p =0.5916
<b>Diarrhoea</b>	30 ( 5.0% )		41 ( 6.8% )		0.724 [ 0.446, 1.176] p= 0.1919	0.738 [ 0.467, 1.165] p=0.2212	-.0179 [-.0445, 0.0088] p= 0.1897	0.640 [ 0.399, 1.028] : p =0.0649
<b>Abdominal pain</b>	24 ( 4.0% )		31 ( 5.1% )		0.771 [ 0.447, 1.331] p= 0.3512	0.781 [ 0.464, 1.314] p=0.4080	-.0113 [-.0350, 0.0124] p= 0.3496	0.668 [ 0.391, 1.141] : p =0.1399
<b>General disorders and administration site conditions</b>	191 ( 32.0% )		206 ( 34.2% )		0.904 [ 0.711, 1.150] p= 0.4129	0.935 [ 0.796, 1.098] p=0.4254	-.0223 [-.0755, 0.0310] p= 0.4127	0.817 [ 0.670, 0.996] : p =0.0451
<b>Fatigue</b>	77 ( 12.9% )		86 ( 14.3% )		0.888 [ 0.638, 1.237] p= 0.4834	0.903 [ 0.678, 1.202] p=0.5010	-.0139 [-.0527, 0.0249] p= 0.4831	0.781 [ 0.573, 1.065] : p =0.1178
<b>Oedema peripheral</b>	56 ( 9.4% )		53 ( 8.8% )		1.072 [ 0.723, 1.590] p= 0.7286	1.065 [ 0.745, 1.524] p=0.7636	0.0058 [-.0268, 0.0383] p= 0.7286	0.955 [ 0.686, 1.329] : p =0.7830
<b>Infections and infestations</b>	223 ( 37.4% )	38.05	162 ( 26.9% )		1.619 [ 1.268, 2.069] p= 0.0001	1.388 [ 1.174, 1.642] p=0.0001	0.1044 [0.0519, 0.1570] p= <.0001	1.205 [ 0.983, 1.477] : p =0.0725
<b>Urinary tract infection</b>	42 ( 7.0% )		22 ( 3.7% )		1.995 [ 1.176, 3.385] p= 0.0105	1.925 [ 1.164, 3.184] p=0.0100	0.0338 [0.0084, 0.0592] p= 0.0091	1.663 [ 0.990, 2.794] : p =0.0546
<b>Upper respiratory tract infection</b>	40 ( 6.7% )		28 ( 4.7% )		1.472 [ 0.896, 2.419] p= 0.1271	1.441 [ 0.901, 2.304] p=0.1351	0.0205 [-.0057, 0.0467] p= 0.1250	1.232 [ 0.758, 2.001] : p =0.4005
<b>Nasopharyngitis</b>	39 ( 6.5% )		36 ( 6.0% )		1.099 [ 0.688, 1.754] p= 0.6929	1.092 [ 0.705, 1.694] p=0.7216	0.0055 [-.0219, 0.0329] p= 0.6928	0.900 [ 0.570, 1.421] : p =0.6512
<b>Investigations</b>	232 ( 38.9% )		203 ( 33.7% )		1.249 [ 0.987, 1.582] p= 0.0644	1.152 [ 0.991, 1.340] p=0.0715	0.0514 [-.0030, 0.1058] p= 0.0638	1.106 [ 0.915, 1.337] : p =0.2978
<b>Alanine aminotransferase increased</b>	98 ( 16.4% )		77 ( 12.8% )		1.339 [ 0.970, 1.849] p= 0.0762	1.283 [ 0.974, 1.692] p=0.0857	0.0362 [-.0037, 0.0762] p= 0.0752	1.243 [ 0.921, 1.677] : p =0.1554
<b>Aspartate</b>	87 (		68 (		1.340 [ 0.954,	1.290 [ 0.959,	0.0328 [-.0052,	1.217 [ 0.885,

<b>aminotransferase increased</b>	14.6% )		11.3% )		1.881] p= 0.0916	1.735] p=0.1019	0.0707] p= 0.0906	1.674] : p =0.2273
<b>Weight increased</b>	54 (9.0% )		51 (8.5% )		1.074 [ 0.720, 1.604] p= 0.7255	1.068 [ 0.741 , 1.539] p=0.7597	0.0057 [-.0263 , 0.0377] p= 0.7254	0.972 [ 0.662 , 1.428] : p =0.8854
<b>Blood lactate dehydrogenase increased</b>	39 (6.5% )		30 (5.0% )		1.333 [ 0.816, 2.175] p= 0.2508	1.311 [ 0.826 , 2.081] p=0.2661	0.0155 [-.0109 , 0.0419] p= 0.2494	1.100 [ 0.681 , 1.776] : p =0.6961
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	223 (37.4% )		157 (26.1% )		1.690 [ 1.321, 2.162] p= <.0001	1.432 [ 1.208 , 1.698] p=<.0001	0.1127 [0.0604 , 0.1650] p= <.0001	1.250 [ 1.017 , 1.536] : p =0.0336
<b>Hypokalaemia</b>	122 (20.4% )		22 (3.7% )		6.771 [ 4.232, 10.833] p= <.0001	5.592 [ 3.603 , 8.679] p=<.0001	0.1678 [0.1322 , 0.2035] p= <.0001	4.616 [ 2.927 , 7.279] : p = <.0001
<b>Hyperglycaemia</b>	75 (12.6% )		68 (11.3% )		1.128 [ 0.795, 1.601] p= 0.4987	1.112 [ 0.817 , 1.513] p=0.5332	0.0127 [-.0240 , 0.0494] p= 0.4985	0.982 [ 0.705 , 1.367] : p =0.9129
<b>Decreased appetite</b>	21 (3.5% )		32 (5.3% )		0.649 [ 0.370, 1.140] p= 0.1326	0.662 [ 0.386 , 1.134] p=0.1596	-0.180 [-.0412 , 0.0052] p= 0.1292	0.552 [ 0.317 , 0.961] : p =0.0357
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	297 (49.7% )	22.37	319 (53.0% )	14.59	0.878 [ 0.700, 1.102] p= 0.2618	0.939 [ 0.841 , 1.048] p=0.2725	-0.324 [-.0890 , 0.0241] p= 0.2613	0.772 [ 0.658 , 0.905] : p =0.0014
<b>Back pain</b>	110 (18.4% )		123 (20.4% )		0.880 [ 0.661, 1.171] p= 0.3802	0.902 [ 0.716 , 1.136] p=0.3823	-0.201 [-.0648 , 0.0247] p= 0.3798	0.739 [ 0.570 , 0.957] : p =0.0220
<b>Arthralgia</b>	89 (14.9% )		86 (14.3% )		1.051 [ 0.763, 1.449] p= 0.7603	1.044 [ 0.794 , 1.372] p=0.8063	0.0062 [-.0337 , 0.0462] p= 0.7603	0.856 [ 0.635 , 1.153] : p =0.3068
<b>Bone pain</b>	74 (12.4% )		88 (14.6% )		0.826 [ 0.593, 1.152] p= 0.2608	0.848 [ 0.636 , 1.131] p=0.2728	-0.222 [-.0609 , 0.0164] p= 0.2599	0.684 [ 0.501 , 0.935] : p =0.0170
<b>Pain in extremity</b>	65 (10.9% )		69 (11.5% )		0.944 [ 0.659, 1.352] p= 0.7525	0.950 [ 0.690 , 1.307] p=0.7837	-0.0057 [-.0414 , 0.0299] p= 0.7524	0.782 [ 0.556 , 1.100] : p =0.1571
<b>Musculoskeletal pain</b>	25 (4.2% )		41 (6.8% )		0.598 [ 0.359, 0.997] p= 0.0485	0.615 [ 0.379 , 0.998] p=0.0569	-0.262 [-.0520 , -.0005] p= 0.0459	0.520 [ 0.316 , 0.858] : p =0.0105
<b>Nervous system disorders</b>	127 (21.3% )		114 (18.9% )		1.157 [ 0.872, 1.535] p= 0.3131	1.123 [ 0.896 , 1.408] p=0.3143	0.0234 [-.0220 , 0.0687] p= 0.3127	0.972 [ 0.754 , 1.254] : p =0.8299
<b>Headache</b>	45 (7.5% )		30 (5.0% )		1.554 [ 0.965, 2.503] p= 0.0697	1.513 [ 0.966 , 2.367] p=0.0740	0.0255 [-.0019 , 0.0529] p= 0.0677	1.379 [ 0.867 , 2.191] : p =0.1744
<b>Psychiatric disorders</b>	65 (10.9% )		50 (8.3% )		1.349 [ 0.916, 1.987] p= 0.1301	1.311 [ 0.923 , 1.862] p=0.1415	0.0258 [-.0075 , 0.0591] p= 0.1288	1.162 [ 0.802 , 1.683] : p =0.4284
<b>Insomnia</b>	31 (5.2% )		30 (5.0% )		1.044 [ 0.624, 1.748] p= 0.8691	1.042 [ 0.639 , 1.699] p=0.8961	0.0021 [-.0228 , 0.0270] p= 0.8691	0.870 [ 0.524 , 1.443] : p =0.5895
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	98 (16.4% )		66 (11.0% )		1.595 [ 1.141, 2.230] p= 0.0063	1.497 [ 1.119 , 2.003] p=0.0070	0.0545 [0.0157 , 0.0933] p= 0.0059	1.232 [ 0.900 , 1.687] : p =0.1936
<b>Cough</b>	37 (6.2% )		16 (2.7% )		2.420 [ 1.331, 4.399] p= 0.0038	2.332 [ 1.312 , 4.146] p=0.0030	0.0354 [0.0122 , 0.0586] p= 0.0028	1.952 [ 1.083 , 3.518] : p =0.0260
<b>Vascular disorders</b>	275 (46.1% )	38.90	204 (33.9% )		1.666 [ 1.320, 2.104] p= <.0001	1.359 [ 1.180 , 1.566] p=<.0001	0.1218 [0.0667 , 0.1768] p= <.0001	1.415 [ 1.179 , 1.697] : p =0.0002
<b>Hypertension</b>	219 (36.7% )		133 (22.1% )		2.043 [ 1.584, 2.635] p= <.0001	1.660 [ 1.382 , 1.994] p=<.0001	0.1459 [0.0950 , 0.1968] p= <.0001	1.635 [ 1.326 , 2.016] : p = <.0001
<b>Hot flush</b>	92 (15.4% )		75 (12.5% )		1.280 [ 0.922, 1.778] p= 0.1406	1.237 [ 0.932 , 1.642] p=0.1562	0.0295 [-.0097 , 0.0687] p= 0.1397	1.220 [ 0.899 , 1.657] : p =0.2020

*(\*) Empty cells indicates that median is not reached*

## ITT population - LATITUDE datacut 1 (Safety Analysis Set)

### Treatment-Emergent Adverse Events with Grade 3/4 with Incidence $\geq 1\%$ in Either Arm

Population: [ALL](#) 

MeDRA preferred term	AA-P		Placebo		OR (95 % CI) : p Value	RR (95 % CI) : p Value	RD (95 % CI) : p Value	HR (95 % CI) : p Value
	(N= 597)	* Median (months)	(N= 602)	* Median (months)				
<b>AE grade 3/4</b>	374 ( 62.6% )	13.93	287 ( 47.7% )	20.17	1.841 [ 1.462, 2.318] p=<.0001	1.314 [ 1.184, 1.458] p=<.0001	0.1497 [0.0941, 0.2054] p=<.0001	1.264 [ 1.083, 1.476] : p =0.0029
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	26 ( 4.4% )		35 ( 5.8% )		0.738 [ 0.438, 1.241] p=0.2520	0.749 [ 0.457, 1.228] p=0.2933	-.0146 [-.0394, 0.0103] p=0.2499	0.565 [ 0.339, 0.942] : p =0.0286
<b>Anaemia</b>	15 ( 2.5% )		27 ( 4.5% )		0.549 [ 0.289, 1.043] p=0.0669	0.560 [ 0.301, 1.042] p=0.0830	-.0197 [-.0405, 0.0010] p=0.0626	0.436 [ 0.231, 0.824] : p =0.0105
<b>General disorders and administration site conditions</b>	26 ( 4.4% )		39 ( 6.5% )		0.657 [ 0.395, 1.094] p=0.1067	0.672 [ 0.415, 1.090] p=0.1255	-.0212 [-.0468, 0.0044] p=0.1038	0.508 [ 0.308, 0.838] : p =0.0081
<b>Fatigue</b>	10 ( 1.7% )		14 ( 2.3% )		0.716 [ 0.315, 1.624] p=0.4234	0.720 [ 0.322, 1.609] p=0.5372	-.0065 [-.0223, 0.0093] p=0.4209	0.529 [ 0.233, 1.204] : p =0.1293
<b>Asthenia</b>	4 ( 0.7% )		7 ( 1.2% )		0.573 [ 0.167, 1.969] p=0.3769	0.576 [ 0.170, 1.958] p=0.5470	-.0049 [-.0157, 0.0059] p=0.3702	0.460 [ 0.134, 1.580] : p =0.2173
<b>Infections and infestations</b>	31 ( 5.2% )		19 ( 3.2% )		1.681 [ 0.938, 3.010] p=0.0808	1.645 [ 0.940, 2.879] p=0.0841	0.0204 [-.0023, 0.0430] p=0.0777	1.266 [ 0.712, 2.253] : p =0.4216
<b>Pneumonia</b>	10 ( 1.7% )		3 ( 0.5% )		3.400 [ 0.931, 12.416] p=0.0640	3.361 [ 0.930, 12.153] p=0.0552	0.0118 [0.0000, 0.0235] p=0.0493	2.393 [ 0.654, 8.760] : p =0.1874
<b>Urinary tract infection</b>	6 ( 1.0% )		5 ( 0.8% )		1.212 [ 0.368, 3.994] p=0.7518	1.210 [ 0.371, 3.943] p=0.7725	0.0017 [-.0091, 0.0125] p=0.7515	0.962 [ 0.291, 3.177] : p =0.9490
<b>Investigations</b>	69 ( 11.6% )		47 ( 7.8% )		1.543 [ 1.045, 2.278] p=0.0290	1.480 [ 1.040, 2.107] p=0.0315	0.0375 [0.0041, 0.0709] p=0.0279	1.321 [ 0.910, 1.918] : p =0.1425
<b>Alanine aminotransferase increased</b>	33 ( 5.5% )		8 ( 1.3% )		4.344 [ 1.990, 9.486] p=0.0002	4.160 [ 1.937, 8.930] p=<.0001	0.0420 [0.0215, 0.0625] p=<.0001	3.991 [ 1.841, 8.652] : p =0.0005
<b>Aspartate aminotransferase increased</b>	26 ( 4.4% )		9 ( 1.5% )		3.000 [ 1.394, 6.457] p=0.0050	2.913 [ 1.377, 6.164] p=0.0033	0.0286 [0.0096, 0.0476] p=0.0032	2.716 [ 1.271, 5.804] : p =0.0099
<b>Blood lactate dehydrogenase increased</b>	11 ( 1.8% )		9 ( 1.5% )		1.237 [ 0.509, 3.007] p=0.6391	1.232 [ 0.514, 2.952] p=0.6597	0.0035 [-.0110, 0.0180] p=0.6386	0.956 [ 0.394, 2.322] : p =0.9213
<b>Weight increased</b>	6 ( 1.0% )		6 ( 1.0% )		1.008 [ 0.323, 3.145] p=0.9884	1.008 [ 0.327, 3.109] p=1.0000	0.0001 [-.0112, 0.0114] p=0.9884	0.798 [ 0.255, 2.492] : p =0.6975
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	98 ( 16.4% )		42 ( 7.0% )		2.619 [ 1.789, 3.833] p=<.0001	2.353 [ 1.669, 3.317] p=<.0001	0.0944 [0.0584, 0.1304] p=<.0001	2.008 [ 1.397, 2.888] : p =0.0002
<b>Hypokalaemia</b>	62 ( 10.4% )		8 ( 1.3% )		8.603 [ 4.082, 18.131] p=<.0001	7.815 [ 3.775, 16.177] p=<.0001	0.0906 [0.0644, 0.1167] p=<.0001	6.313 [ 3.017, 13.209] : p =<.0001
<b>Hyperglycaemia</b>	27 ( 4.5% )		18 ( 3.0% )		1.537 [ 0.837, 2.821] p=0.1657	1.513 [ 0.842, 2.717] p=0.1741	0.0153 [-.0062, 0.0368] p=0.1627	1.300 [ 0.713, 2.370] : p =0.3920
<b>Hyperkalaemia</b>	7 ( 1.2% )		9 ( 1.5% )		0.782 [ 0.289, 2.113] p=0.6274	0.784 [ 0.294, 2.092] p=0.8023	-.0032 [-.0162, 0.0098] p=0.6263	0.710 [ 0.264, 1.911] : p =0.4976
<b>Musculoskeletal and</b>	55 (		72 (		0.747 [ 0.516,	0.770 [ 0.553,	-.0275 [-.0623,	0.577 [ 0.405,

<b>connective tissue disorders</b>	9.2% )		12.0% )		1.082] p= 0.1231	1.074] p=0.1334	0.0073] p= 0.1216	0.822] : p =0.0023
<b>Bone pain</b>	20 ( 3.4% )		17 ( 2.8% )		1.193 [ 0.619, 2.300] p= 0.5988	1.186 [ 0.628 , 2.242] p=0.6204	0.0053 [-0.143 , 0.0248] p= 0.5984	0.953 [ 0.497 , 1.828] : p =0.8856
<b>Back pain</b>	14 ( 2.3% )		19 ( 3.2% )		0.737 [ 0.366, 1.484] p= 0.3924	0.743 [ 0.376 , 1.468] p=0.4808	-.0081 [-0.266 , 0.0104] p= 0.3903	0.548 [ 0.273 , 1.100] : p =0.0908
<b>Pain in extremity</b>	7 ( 1.2% )		12 ( 2.0% )		0.583 [ 0.228, 1.492] p= 0.2606	0.588 [ 0.233 , 1.484] p=0.3555	-.0082 [-0.223 , 0.0059] p= 0.2544	0.392 [ 0.153 , 1.007] : p =0.0518
<b>Arthralgia</b>	6 ( 1.0% )		15 ( 2.5% )		0.397 [ 0.153, 1.031] p= 0.0578	0.403 [ 0.158 , 1.033] p=0.0758	-.0149 [-0.297 , -.0001] p= 0.0490	0.311 [ 0.120 , 0.805] : p =0.0161
<b>Muscular weakness</b>	3 ( 0.5% )		7 ( 1.2% )		0.429 [ 0.110, 1.668] p= 0.2221	0.432 [ 0.112 , 1.663] p=0.3417	-.0066 [-0.169 , 0.0037] p= 0.2077	0.293 [ 0.075 , 1.142] : p =0.0770
<b>Nervous system disorders</b>	35 ( 5.9% )		35 ( 5.8% )		1.009 [ 0.623, 1.635] p= 0.9713	1.008 [ 0.640 , 1.589] p=1.0000	0.0005 [-0.261 , 0.0270] p= 0.9713	0.772 [ 0.481 , 1.239] : p =0.2838
<b>Spinal cord compression</b>	12 ( 2.0% )		10 ( 1.7% )		1.214 [ 0.521, 2.832] p= 0.6531	1.210 [ 0.527 , 2.779] p=0.6736	0.0035 [-0.117 , 0.0187] p= 0.6527	0.968 [ 0.415 , 2.261] : p =0.9405
<b>Renal and urinary disorders</b>	30 ( 5.0% )		29 ( 4.8% )		1.045 [ 0.619, 1.765] p= 0.8679	1.043 [ 0.634 , 1.716] p=0.8944	0.0021 [-0.224 , 0.0266] p= 0.8679	0.791 [ 0.473 , 1.324] : p =0.3729
<b>Urinary retention</b>	10 ( 1.7% )		8 ( 1.3% )		1.265 [ 0.496, 3.227] p= 0.6229	1.260 [ 0.501 , 3.172] p=0.6438	0.0035 [-0.103 , 0.0172] p= 0.6223	1.001 [ 0.393 , 2.548] : p =0.9986
<b>Haematuria</b>	6 ( 1.0% )		3 ( 0.5% )		2.027 [ 0.505, 8.143] p= 0.3193	2.017 [ 0.507 , 8.027] p=0.3401	0.0051 [-0.047 , 0.0148] p= 0.3099	1.480 [ 0.366 , 5.995] : p =0.5824
<b>Vascular disorders</b>	127 ( 21.3% )		65 ( 10.8% )		2.232 [ 1.615, 3.085] p= <.0001	1.970 [ 1.494 , 2.598] p=<.0001	0.1048 [0.0636 , 0.1459] p= <.0001	1.834 [ 1.358 , 2.477] : p =<.0001
<b>Hypertension</b>	121 ( 20.3% )		60 ( 10.0% )		2.296 [ 1.646, 3.204] p= <.0001	2.034 [ 1.525 , 2.712] p=<.0001	0.1030 [0.0629 , 0.1432] p= <.0001	1.904 [ 1.395 , 2.598] : p =<.0001

(\* Empty cells indicates that median is not reached

## Safety population- LATITUDE datacut 1 (Safety Analysis Set)

### Treatment-Emergent Serious Adverse Events with with at least 2 subjects

Population: [ALL](#)

NE: not possible to estimate due to small sample sizes

MedDRA preferred term	AA-P		Placebo		OR (95 % CI) : p Value	RR (95 % CI) : p Value	RD (95 % CI) : p Value	HR (95 % CI) : p Value
	(N= 597)	* Median (months)	(N= 602)	* Median (months)				
<b>SAE &gt;= 2 subjects</b>	165 ( 27.6% )		146 ( 24.3% )		1.193 [ 0.921, 1.545] p= 0.1813	1.140 [ 0.941, 1.381] p=0.1880	0.0339 [-.0157, 0.0834] p= 0.1808	0.854 [ 0.682, 1.069] : p =0.1685
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	8 ( 1.3% )		9 ( 1.5% )		0.895 [ 0.343, 2.335] p= 0.8205	0.896 [ 0.348, 2.308] p=1.0000	-.0015 [-.0149, 0.0118] p= 0.8204	0.692 [ 0.265, 1.808] : p =0.4525
<b>Anaemia</b>	6 ( 1.0% )		6 ( 1.0% )		1.008 [ 0.323, 3.145] p= 0.9884	1.008 [ 0.327, 3.109] p=1.0000	0.0001 [-.0112, 0.0114] p= 0.9884	0.780 [ 0.249, 2.445] : p =0.6694
<b>Thrombocytopenia</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Cardiac disorders</b>	19 ( 3.2% )		2 ( 0.3% )		9.856 [ 2.286, 42.486] p= 0.0021	9.580 [ 2.241, 40.946] p=0.0001	0.0285 [0.0137, 0.0433] p= 0.0002	7.330 [ 1.698, 31.632] : p =0.0076
<b>Acute coronary syndrome</b>	3 ( 0.5% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0050 [-.0006, 0.0107] p= 0.0825	NE
<b>Angina pectoris</b>	3 ( 0.5% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0050 [-.0006, 0.0107] p= 0.0825	NE
<b>Myocardial infarction</b>	3 ( 0.5% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0050 [-.0006, 0.0107] p= 0.0825	NE
<b>Atrial flutter</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Cardiac failure</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Cardiac failure acute</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Gastrointestinal disorders</b>	13 ( 2.2% )		10 ( 1.7% )		1.318 [ 0.573, 3.029] p= 0.5158	1.311 [ 0.579, 2.966] p=0.5358	0.0052 [-.0104, 0.0207] p= 0.5147	0.900 [ 0.392, 2.069] : p =0.8049
<b>Gastrointestinal haemorrhage</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Intestinal haemorrhage</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Nausea</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Vomiting</b>	2 ( 0.3% )		1 ( 0.2% )		2.020 [ 0.183, 22.338] p= 0.5663	2.017 [ 0.183, 22.182] p=0.6231	0.0017 [-.0040, 0.0074] p= 0.5588	1.371 [ 0.122, 15.449] : p =0.7984
<b>Constipation</b>	1 ( 0.2% )		4 ( 0.7% )		0.251 [ 0.028, 2.251] p= 0.2167	0.252 [ 0.028, 2.249] p=0.3740	-.0050 [-.0122, 0.0023] p= 0.1804	0.185 [ 0.020, 1.677] : p =0.1337
<b>Abdominal pain</b>	0 ( 0.0% )		3 ( 0.5% )		NE	NE	-.0050 [-.0106, 0.0006] p= 0.0825	NE

<b>General disorders and administration site conditions</b>	6 ( 1.0% )		13 ( 2.2% )		0.460 [ 0.174, 1.218] p= 0.1181	0.465 [ 0.178, 1.216] p=0.1638	-0.115 [-.0256, 0.0026] p= 0.1086	0.350 [ 0.132, 0.928] : p =0.0349
<b>Pyrexia</b>	4 ( 0.7% )		2 ( 0.3% )		2.024 [ 0.369, 11.090] p= 0.4167	2.017 [ 0.371, 10.969] p=0.4502	0.0034 [-.0046, 0.0114] p= 0.4077	1.596 [ 0.287, 8.876] : p =0.5936
<b>General physical health deterioration</b>	2 ( 0.3% )		1 ( 0.2% )		2.020 [ 0.183, 22.338] p= 0.5663	2.017 [ 0.183, 22.182] p=0.6231	0.0017 [-.0040, 0.0074] p= 0.5588	1.189 [ 0.106, 13.287] : p =0.8883
<b>Non-cardiac chest pain</b>	0 ( 0.0% )		2 ( 0.3% )		NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p= 0.1566	NE
<b>Pain</b>	0 ( 0.0% )		3 ( 0.5% )		NE	NE	-0.0050 [-.0106, 0.0006] p= 0.0825	NE
<b>Infections and infestations</b>	35 ( 5.9% )		21 ( 3.5% )		1.723 [ 0.991, 2.996] p= 0.0539	1.681 [ 0.990, 2.852] p=0.0558	0.0237 [-.0001, 0.0476] p= 0.0513	1.241 [ 0.719, 2.144] : p =0.4380
<b>Pneumonia</b>	11 ( 1.8% )		2 ( 0.3% )		5.631 [ 1.243, 25.515] p= 0.0250	5.546 [ 1.235, 24.915] p=0.0122	0.0151 [0.0034, 0.0268] p= 0.0116	3.750 [ 0.826, 17.023] : p =0.0869
<b>Urinary tract infection</b>	7 ( 1.2% )		5 ( 0.8% )		1.417 [ 0.447, 4.488] p= 0.5540	1.412 [ 0.451, 4.423] p=0.5777	0.0034 [-.0079, 0.0147] p= 0.5522	1.044 [ 0.328, 3.327] : p =0.9418
<b>Bronchitis</b>	4 ( 0.7% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0067 [0.0002, 0.0132] p= 0.0448	NE
<b>Herpes zoster</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Pyelonephritis acute</b>	1 ( 0.2% )		2 ( 0.3% )		0.503 [ 0.046, 5.566] p= 0.5756	0.504 [ 0.046, 5.545] p=1.0000	-0.0016 [-.0073, 0.0040] p= 0.5675	0.504 [ 0.046, 5.562] : p =0.5763
<b>Sepsis</b>	0 ( 0.0% )		2 ( 0.3% )		NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p= 0.1566	NE
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	8 ( 1.3% )		15 ( 2.5% )		0.532 [ 0.224, 1.263] p= 0.1524	0.538 [ 0.230, 1.259] p=0.2057	-0.115 [-.0270, 0.0040] p= 0.1452	0.398 [ 0.167, 0.947] : p =0.0372
<b>Hip fracture</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Lumbar vertebral fracture</b>	0 ( 0.0% )		2 ( 0.3% )		NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p= 0.1566	NE
<b>Spinal compression fracture</b>	0 ( 0.0% )		2 ( 0.3% )		NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p= 0.1566	NE
<b>Investigations</b>	4 ( 0.7% )		3 ( 0.5% )		1.347 [ 0.300, 6.043] p= 0.6975	1.345 [ 0.302, 5.982] p=0.7247	0.0017 [-.0069, 0.0103] p= 0.6966	1.139 [ 0.253, 5.128] : p =0.8657
<b>Alanine aminotransferase increased</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Aspartate aminotransferase increased</b>	2 ( 0.3% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p= 0.1566	NE
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	10 ( 1.7% )		2 ( 0.3% )		5.111 [ 1.115, 23.424] p= 0.0357	5.042 [ 1.109, 22.914] p=0.0214	0.0134 [0.0022, 0.0247] p= 0.0196	4.205 [ 0.919, 19.241] : p =0.0641
<b>Hypokalaemia</b>	5 ( 0.8% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0084 [0.0011, 0.0157] p= 0.0247	NE
<b>Hyperglycaemia</b>	3 ( 0.5% )		0 ( 0.0% )		NE	NE	0.0050 [-.0006, 0.0107] p=	NE

	)	)					0.0825	
<b>Dehydration</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)			NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	19 (3.2%)	29 (4.8%)			0.650 [0.360, 1.172] p=0.1516	0.661 [0.375, 1.165] p=0.1846	-0.0163 [-.0385, 0.0058] p=0.1481	0.485 [0.270, 0.870] : p=0.0152
<b>Back pain</b>	5 (0.8%)	10 (1.7%)			0.500 [0.170, 1.472] p=0.2082	0.504 [0.173, 1.466] p=0.2987	-0.0082 [-.0208, 0.0043] p=0.1986	0.375 [0.127, 1.107] : p=0.0756
<b>Bone pain</b>	4 (0.7%)	6 (1.0%)			0.670 [0.188, 2.386] p=0.5367	0.672 [0.191, 2.370] p=0.7529	-0.0033 [-.0136, 0.0070] p=0.5336	0.589 [0.166, 2.093] : p=0.4130
<b>Arthralgia</b>	2 (0.3%)	4 (0.7%)			0.503 [0.092, 2.754] p=0.4279	0.504 [0.093, 2.742] p=0.6867	-0.0033 [-.0113, 0.0047] p=0.4181	0.369 [0.067, 2.032] : p=0.2520
<b>Muscular weakness</b>	2 (0.3%)	3 (0.5%)			0.671 [0.112, 4.031] p=0.6629	0.672 [0.113, 4.009] p=1.0000	-0.0016 [-.0089, 0.0057] p=0.6605	0.456 [0.075, 2.757] : p=0.3925
<b>Pathological fracture</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)			NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE
<b>Pain in extremity</b>	1 (0.2%)	2 (0.3%)			0.503 [0.046, 5.566] p=0.5756	0.504 [0.046, 5.545] p=1.0000	-0.0016 [-.0073, 0.0040] p=0.5675	0.402 [0.036, 4.504] : p=0.4595
<b>Spinal column stenosis</b>	1 (0.2%)	2 (0.3%)			0.503 [0.046, 5.566] p=0.5756	0.504 [0.046, 5.545] p=1.0000	-0.0016 [-.0073, 0.0040] p=0.5675	0.319 [0.027, 3.705] : p=0.3609
<b>Osteoarthritis</b>	0 (0.0%)	2 (0.3%)			NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p=0.1566	NE
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	12 (2.0%)	7 (1.2%)			1.744 [0.682, 4.460] p=0.2459	1.729 [0.685, 4.360] p=0.2576	0.0085 [-.0057, 0.0226] p=0.2404	1.042 [0.406, 2.676] : p=0.9312
<b>Cancer pain</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)			NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE
<b>Chronic lymphocytic leukaemia</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)			NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE
<b>Nervous system disorders</b>	28 (4.7%)	34 (5.6%)			0.822 [0.492, 1.374] p=0.4546	0.830 [0.510, 1.352] p=0.5149	-0.0096 [-.0346, 0.0155] p=0.4537	0.633 [0.382, 1.049] : p=0.0758
<b>Spinal cord compression</b>	10 (1.7%)	11 (1.8%)			0.915 [0.386, 2.172] p=0.8408	0.917 [0.392, 2.142] p=1.0000	-0.0015 [-.0164, 0.0133] p=0.8408	0.738 [0.310, 1.754] : p=0.4917
<b>Cerebral haemorrhage</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)			NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE
<b>Cerebrovascular accident</b>	2 (0.3%)	3 (0.5%)			0.671 [0.112, 4.031] p=0.6629	0.672 [0.113, 4.009] p=1.0000	-0.0016 [-.0089, 0.0057] p=0.6605	0.527 [0.087, 3.192] : p=0.4859
<b>Loss of consciousness</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)			NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE
<b>Transient ischaemic attack</b>	2 (0.3%)	1 (0.2%)			2.020 [0.183, 22.338] p=0.5663	2.017 [0.183, 22.182] p=0.6231	0.0017 [-.0040, 0.0074] p=0.5588	1.855 [0.168, 20.534] : p=0.6143
<b>Cerebral ischaemia</b>	0 (0.0%)	2 (0.3%)			NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p=0.1566	NE
<b>Paraparesis</b>	0 (0.0%)	3 (0.5%)			NE	NE	-0.0050 [-.0106, 0.0006] p=0.0825	NE

<b>Renal and urinary disorders</b>	28 (4.7%)	29 (4.8%)	0.972 [ 0.571, 1.655] p=0.9176	0.974 [ 0.587, 1.616] p=1.0000	-0.013 [-.0254, 0.0228] p=0.9176	0.748 [ 0.443, 1.263] : p=0.2771
<b>Urinary retention</b>	9 (1.5%)	10 (1.7%)	0.906 [ 0.366, 2.246] p=0.8314	0.908 [ 0.371, 2.217] p=1.0000	-0.015 [-.0157, 0.0126] p=0.8313	0.729 [ 0.294, 1.803] : p=0.4933
<b>Haematuria</b>	6 (1.0%)	3 (0.5%)	2.027 [ 0.505, 8.143] p=0.3193	2.017 [ 0.507, 8.027] p=0.3401	0.0051 [-.0047, 0.0148] p=0.3099	1.418 [ 0.350, 5.746] : p=0.6250
<b>Urinary tract obstruction</b>	3 (0.5%)	3 (0.5%)	1.008 [ 0.203, 5.016] p=0.9918	1.008 [ 0.204, 4.976] p=1.0000	0.0000 [-.0079, 0.0080] p=0.9918	0.911 [ 0.184, 4.521] : p=0.9094
<b>Hydronephrosis</b>	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2.020 [ 0.183, 22.338] p=0.5663	2.017 [ 0.183, 22.182] p=0.6231	0.0017 [-.0040, 0.0074] p=0.5588	1.198 [ 0.104, 13.833] : p=0.8851
<b>Renal failure</b>	2 (0.3%)	1 (0.2%)	2.020 [ 0.183, 22.338] p=0.5663	2.017 [ 0.183, 22.182] p=0.6231	0.0017 [-.0040, 0.0074] p=0.5588	1.400 [ 0.124, 15.752] : p=0.7851
<b>Acute kidney injury</b>	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0.503 [ 0.046, 5.566] p=0.5756	0.504 [ 0.046, 5.545] p=1.0000	-0.0016 [-.0073, 0.0040] p=0.5675	0.309 [ 0.028, 3.430] : p=0.3391
<b>Dysuria</b>	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0.503 [ 0.046, 5.566] p=0.5756	0.504 [ 0.046, 5.545] p=1.0000	-0.0016 [-.0073, 0.0040] p=0.5675	0.367 [ 0.033, 4.129] : p=0.4170
<b>Lower urinary tract symptoms</b>	1 (0.2%)	2 (0.3%)	0.503 [ 0.046, 5.566] p=0.5756	0.504 [ 0.046, 5.545] p=1.0000	-0.0016 [-.0073, 0.0040] p=0.5675	0.448 [ 0.040, 4.965] : p=0.5131
<b>Calculus bladder</b>	0 (0.0%)	2 (0.3%)	NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p=0.1566	NE
<b>Micturition urgency</b>	0 (0.0%)	2 (0.3%)	NE	NE	-0.0033 [-.0079, 0.0013] p=0.1566	NE
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	6 (1.0%)	12 (2.0%)	0.499 [ 0.186, 1.339] p=0.1675	0.504 [ 0.190, 1.335] p=0.2344	-0.0099 [-.0236, 0.0039] p=0.1585	0.366 [ 0.136, 0.988] : p=0.0474
<b>Dyspnoea</b>	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0.335 [ 0.035, 3.230] p=0.3442	0.336 [ 0.035, 3.222] p=0.6244	-0.0033 [-.0098, 0.0032] p=0.3194	0.222 [ 0.022, 2.250] : p=0.2028
<b>Pleural effusion</b>	0 (0.0%)	3 (0.5%)	NE	NE	-0.0050 [-.0106, 0.0006] p=0.0825	NE
<b>Vascular disorders</b>	10 (1.7%)	9 (1.5%)	1.122 [ 0.453, 2.782] p=0.8030	1.120 [ 0.459, 2.738] p=0.8217	0.0018 [-.0123, 0.0159] p=0.8030	0.777 [ 0.313, 1.931] : p=0.5874
<b>Deep vein thrombosis</b>	3 (0.5%)	4 (0.7%)	0.755 [ 0.168, 3.388] p=0.7138	0.756 [ 0.170, 3.365] p=1.0000	-0.0016 [-.0102, 0.0070] p=0.7127	0.534 [ 0.118, 2.410] : p=0.4147
<b>Hypertension</b>	2 (0.3%)	2 (0.3%)	1.008 [ 0.142, 7.182] p=0.9933	1.008 [ 0.143, 7.135] p=1.0000	0.0000 [-.0065, 0.0066] p=0.9933	0.637 [ 0.089, 4.556] : p=0.6528
<b>Hypertensive crisis</b>	2 (0.3%)	0 (0.0%)	NE	NE	0.0034 [-.0013, 0.0080] p=0.1566	NE

(\*) Empty cells indicates that median is not reached