



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

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

Darolutamid

Vom 15. Oktober 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	29
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B. Bewertungsverfahren	36
1. Bewertungsgrundlagen.....	36
2. Bewertungsentscheidung	36
1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
1.2 Nutzenbewertung	36
1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	36
1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
1.2.4 Therapiekosten.....	36
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH	44
5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH	73

5.3	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	76
5.4	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH	81
5.5	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	89
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)	95
5.7	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	115
D.	Anlagen	122
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	122
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	138

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Darolutamid ist der 1. Mai 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. April 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7

VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Darolutamid 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 Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT)

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Apalutamid, Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Enzalutamid,

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

Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin sowie Estramustin (Zytostatikum).

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms können prinzipiell eine Strahlentherapie und eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine perkutane Strahlentherapie für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht in Frage kommt. Dies gilt gleichermaßen für die operative Therapie, weshalb die genannten nicht-medikamentösen Behandlungen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Apalutamid: Beschluss vom 1. Oktober 2020
 - Enzalutamid: Beschluss vom 16. Mai 2019 (befristet bis 15. Mai 2020, derzeit Neubewertung nach Fristablauf)

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

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

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

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. In der Neubewertung nach Fristablauf zu Apalutamid konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020). Hinsichtlich dieses erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. In der Nutzenbewertung zu Enzalutamid konnte kein Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 16. Mai 2019). Der Beschluss zu Enzalutamid war bis zum 15. Mai 2020 befristet. Gleichzeitig zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird daher eine Neubewertung nach Fristablauf für den Wirkstoff Enzalutamid durchgeführt. Aus diesen Gründen werden Apalutamid und Enzalutamid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien für die vorliegende Bewertung festgelegt.

Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Darolutamid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung von Darolutamid liegen Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ARAMIS zugrunde. Es handelt sich um eine noch laufende, internationale, multizentrische Studie, die in 36 Ländern und 409 Studienzentren durchgeführt wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Das Vorliegen eines hohen Risikos für die Entwicklung von Metastasen war definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Zusätzlich musste ein PSA-Wert ≥ 2 ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen.

Insgesamt wurden in die Studie 1509 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 2:1 in den Darolutamid-Arm (N = 955) oder Placebo-Arm (N = 554) randomisiert wurden. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem Gonatropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine bilaterale Orchiektomie vorlag. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach knochenprotektiven Substanzen (ja / nein) und der PSADT (≤ 6 Monate / > 6 Monate).

Basierend auf dem in der Studie durchgeführten Untersuchungsregime wird der Vergleich mit Placebo + ADT als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein medianes Alter von 74 Jahren auf, stammten zu einem überwiegenden Großteil aus Europa (ca. 64 %) und die Erstdiagnose für das Prostatakarzinom erfolgte im Median bereits etwa sieben Jahre vor Randomisierung in die Studie.

Primärer Endpunkt der Studie ist das metastasenfremie Überleben (MFS). Weiterhin werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu unerwünschte Ereignissen erhoben.

Die Patienten werden bis zur dokumentierten radiographischen Progression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung behandelt.

Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gibt es in der Studie keine Einschränkungen. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts erhielten 10,5 % der Patienten im Darolutamid-Arm und 23,5 % der Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Abirateronacetat, Docetaxel und Enzalutamid.

Patienten aus beiden Studienarmen konnten nach Entblindung der Studie optional unverblindet mit Darolutamid + ADT weiter behandelt werden. Zum Zeitpunkt der Entblindung befanden sich im Kontrollarm noch 200 Patienten unter Behandlung. Von diesen wechselten 170 Patienten (insgesamt 30,7 % der in den Kontrollarm randomisierten Patienten) auf eine Behandlung mit Darolutamid + ADT.

In der Studie gab es einen hohen Anteil an Patienten, die die Therapie abgebrochen haben. Darüber hinaus brachen deutlich mehr Patienten im Kontroll-Arm als im Interventionsarm die Therapie ab. Neben einer bestätigten Metastasierung erfolgten Therapieabbrüche insbesondere nach Ermessen des Prüfarztes oder aus persönlichen Gründen.

Die Nachbeobachtung erfolgt für das Gesamtüberleben und der Morbiditätsendpunkte (ausgenommen für den Gesundheitszustand) bis zum Tod oder Studienende. Für den Gesundheitszustand und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ausgenommen der prostatakarzinomspezifische Subskala [PCS] des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata [FACT-P]) erfolgte die Nachbeobachtung für alle Patienten bis zum Ende der doppelblinden Behandlung. Darüber hinaus werden Patienten des Interventionsarm, die in der unverblindeten Behandlungsphase Darolutamid + ADT fortführen, bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Für die PCS des FACT-P werden Patienten bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte die Nachbeobachtung für alle Patienten bis zum Ende der doppelblinden Behandlung. Patienten, die im Anschluss an die unverblindete Behandlungsphase Darolutamid + ADT erhalten, werden bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Patienten, die vor bestätigter Metastasierung die Therapie mit der Studienmedikation abbrechen und mit einer gemäß Studienplanung verbotenen Folgetherapie behandelt werden (u. a. Immuntherapien, zytotoxische Chemotherapien sowie weitere systemische antineoplastische Therapien), werden für alle Endpunkte, ausgenommen dem Gesamtüberleben, nicht nachbeobachtet.

Für die Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Bei dem ersten Datenschnitt vom 3. September 2018 handelt es sich um die *a priori* geplante primäre Auswertung zum Ende der doppelblinden Phase. Der spätere Datenschnitt vom 15. November 2019 stellt für alle Endpunkte die finale Analyse nach dem Auftreten von 240 Todesfällen dar. Für die Nutzenbewertung wird für alle Endpunkte der erste Datenschnitt vom 3. September 2018 herangezogen. Darüber hinaus werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des späteren Datenschnitts vom 15. November 2019 herangezogen. Für die weiteren Endpunkte sind die Ergebnisse dieses späteren Datenschnittes insbesondere aufgrund der oben beschriebenen systematischen Verkürzung der Beobachtungsdauer (Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor bestätigter Metastasierung beenden und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten) sowie der unsystematischen Nachbeobachtung nach Ende der doppelblinden Behandlung nicht verwertbar. Weiterhin liegen nicht für alle herangezogenen Endpunkte Auswertungen für diesen Datenschnitt vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl zum ersten als auch zum zweiten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Darolutamid. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Gleichwohl Darolutamid zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, wird das Ausmaß des Effektes von Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen, unter

Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.

Morbidität

Metastatenfreies Überleben (MFS)

Der Endpunkt MFS war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer nach RECIST1.1-Kriterien bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilmetastase oder bis zum Tod.

Das MFS ist im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

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

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

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

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

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

Symptomatische skelettale Ereignisse

Der in der Studie ARAMIS erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation der folgenden Komponenten:

- externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome
- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen
- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse in der vorliegenden Operationalisierung wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid gegenüber dem

abwartenden Vorgehen. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Für die einzelnen Komponenten des Endpunktes liegen Auswertungen vor, die nur das erste Ergebnis innerhalb des kombinierten Endpunktes erfassen. Daher ist eine Aussage zu statistischen Unterschieden in den Einzelkomponenten nicht sinnvoll interpretierbar.

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Der in der Studie ARAMIS erhobene Endpunkt ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens. Ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren war definiert als jegliches Verfahren, welches zur Linderung von Symptomen und Anzeichen sowie der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression vorgenommen wird (u. a. Blasenkatheterisierung, Nephrostomie, Orchiektomie, Prostatektomie, Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff Exzision/Resektion, transurethrale Resektion der Harnblase, transurethrale Resektion der Prostata).

Für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Schmerz (BPI-SF, Beginn einer Opioidtherapie)

Schmerz wurde in der Studie ARAMIS als patientenberichteter Endpunkt über den Brief Pain Inventory – Short form (BPI-SF)-Fragebogen erhoben.

Schmerzprogression

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für die Schmerzprogression Ereigniszeitanalysen vor, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Item 3 des BPI-SF („stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“) um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn oder dem Beginn einer Therapie mit kurz- oder langwirkenden Opioiden. In der Studie ARAMIS wurde der Durchschnitt des BPI-SF Item 3 der letzten 7 Tage vor der Visite, die alle 16 Wochen stattfinden, ermittelt. Damit erfolgen die Erhebungen des BPI-SF in einem langen zeitlichen Abstand. Der Beginn einer Opioidtherapie wird dagegen über die Begleitmedikation kontinuierlich in der Studie erfasst. Mit der kontinuierlichen Erfassung der Opioidtherapie können somit Ereignisse erfasst werden, die über den BPI-SF durch den langen zeitlichen Abstand der Erhebungen nicht erfasst werden. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Schmerzprogression“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, nicht-präspezifizierten Auswertungen zum BPI-SF Item 3 (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte), ohne Berücksichtigung des Beginns einer Opioidtherapie, werden nur ergänzend dargestellt.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Für die Beeinträchtigung des Schmerzes werden für die Bewertung der BPI-SF die Items 9a-g herangezogen. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit seiner Stellungnahme die standardisierte Mittelwertsdifferenz in Form von Hedges'g vor. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Schmerzintensität

Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen,

da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden daher nur ergänzend dargestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte vor. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in den beiden Behandlungsarmen (11 % im Interventionsarm und 24 % im Kontrollarm) in Kombination mit den geringen Erhebungszeitpunkten (Woche 16 und individuelles Behandlungsende) sind diese Auswertungen nicht verwertbar.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zu Woche 16 herangezogen, die auf ausreichend hohen Rücklaufquoten beruhen (91 % im Interventionsarm und 88 % im Kontrollarm). Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

EORTC QLQ-PR25

Die krankheitsspezifische Symptomatik der Patienten wurde in der Studie ARAMIS durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebspezifischen Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25 (EORTC QLQ-PR25) erhoben. Dieser Fragebogen ist nur valide in Kombination mit einer Erhebung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30. Dieser wurde jedoch in der Studie nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung des EORTC QLQ-PR25 wird die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik damit als nicht gegeben angesehen. Dies gilt gleichermaßen für die beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-PR25. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse, prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Darolutamid. Auf Basis der vorliegenden Daten werden diese Effekte insgesamt als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARAMIS von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur

ergänzend dargestellt. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores von ≥ 10 Punkte herangezogen. Verwertbare Daten mit ausreichend hohen Rücklaufquoten liegen ausschließlich zu Woche 16 vor. Zu Woche 16 zeigt sich im FACT-P Gesamtscore zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid.

Insgesamt zeigt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine relevante Verbesserung für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Bei den spezifischen UE steht ein Vorteil in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)“ einem Nachteil in dem Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)“ gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Unterschiede. Hierbei liegt für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Darolutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie ARAMIS vor.

In der noch laufenden Studie wird Darolutamid gegenüber Placebo verglichen. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie (ADT) durch- bzw. fortgeführt, sofern keine bilaterale Orchiektomie vorlag. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungsregimen wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

Die in der Endpunktkategorie Mortalität erzielte Verbesserung durch Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse wie auch prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) patientenrelevante Vorteile durch eine Behandlung mit Darolutamid. Die Effekte werden auf Basis der vorliegenden Daten der Endpunktkategorie Morbidität als eine bisher nicht erreichte,

deutliche Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.

Zudem liegen für die vorliegende Bewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die von den Patienten berichtet und mittels des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens FACT-P erhoben wurden. Diese zeigen eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Darolutamid im Vergleich zu abwartenden Vorgehen weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Hierbei liegt für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Dem stehen keine Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Darolutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich aufgrund der Rücklaufquoten auf einen kurzen Beobachtungszeitraum (Auswertungen zu Woche 16) und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert.

Die beschriebenen Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nubeqa mit dem Wirkstoff Darolutamid.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) bestimmt.

In der randomisierten, doppelblinden Studie ARAMIS wurden die Patienten entweder in den Darolutamid- oder in den Placebo-Arm randomisiert. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendepressionstherapie beibehalten, sofern keine bilaterale Orchiektomie vorlag. Die in der Studie ARAMIS durchgeführten Untersuchungsregime werden als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Die durch Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen erzielte Verbesserung im Gesamtüberleben wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse wie auch prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) patientenrelevante Vorteile durch eine Behandlung mit Darolutamid. Die Effekte werden auf Basis der vorliegenden Daten der Endpunktkategorie Morbidität als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.

Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die von den Patienten berichtet und mittels des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens FACT-P erhoben wurden. Diese zeigen eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigt sich für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Insgesamt zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Dem stehen keine Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen basieren auf den Beschlüssen zu Apalutamid vom 1. August 2019 und Enzalutamid vom 16. Mai 2019 im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt, da sich die Herleitung der Patientenzahlen auf Daten zur 5-Jahres-Prävalenz stützt, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus dem Beschluss zu Apalutamid vom 1. Oktober 2020 zu Grunde gelegt.

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 Nubeqa® (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. August 2020):

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

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

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2020).

Behandlungsdauer:

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darolutamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x im Monat	12	1	12
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Buserilin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x im Monat	12	1	12
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Buserilin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ADT					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Buserilin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ADT					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Buserilin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid 300 mg	112 FTA	4.703,71 €	1,77 €	272,30 €	4.429,64 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Buserilin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Buserilin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Oktober 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. April 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darolutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Darolutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2020 statt.

Mit Schreiben vom 8. September 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 2020 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. September 2020 29. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrations-resistentes Prostatakarzinom)**

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 05.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

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

Darolutamid

Beschluss vom: 15. Oktober 2020
In Kraft getreten am: 15. Oktober 2020
BAnz AT 26.11.2020 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2020):

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

Studie ARAMIS: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT³

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig, Phase III

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 03.09.2018, 2. Datenschnitt vom 15.11.2019

Mortalität

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt	955	n. e. [44,4; n. b.] 78 (8,2)	554	n. e. 58 (10,5)	0,71 [0,50; 0,99] 0,045 AD: n. b.
2. Datenschnitt	955	n. e. [56,1; n. b.] 148 (15,5)	554	n. e. [46,9; n. b.] 106 (19,1)	0,69 [0,53; 0,88] 0,003 AD: n. b.

Morbidität^b

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metastasenfreies Überleben (MFS)^c					
	955	40,4 [34,3; n. b.] 221 (23,1)	554	18,4 [15,5; 22,3] 216 (39,0)	0,41 [0,34; 0,50] < 0,001 AD: 22,0 Monate

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-43) und dem Addendum (A20-84) sofern nicht anders indiziert.

³ Hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Symptomatische skelettale Ereignisse					
	955	n. e. 16 (1,7)	554	n. e. 18 (3,2)	0,43 [0,22; 0,84] 0,011 AD: n. b.
Endpunktkomponente: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome	955	n. e. 12 (1,3)	554	n. e. 11 (2,0)	– ^d
Endpunktkomponente: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– ^d
Endpunktkomponente: Auftreten einer Rückenmarks-kompression	955	n. e. 0 (0)	554	n. e. 3 (0,5)	– ^d
Endpunktkomponente: tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– ^d
Prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren					
	955	n. e. 34 (3,6)	554	n. e. 44 (7,9)	0,39 [0,25; 0,61] < 0,001 AD: n. b.
Schmerzprogression					
BPI-SF Item 3 ^e oder Beginn einer Opioidtherapie	955	40,3 [33,2; 41,2] 251 (26,3)	554	25,4 [19,1; 29,6] 178 (32,1)	0,65 [0,53; 0,79] < 0,001 AD: 14,9 Monate
Ergänzend dargestellt: BPI-SF Item 3 ^e	955	n. e. [40,3; n. b.] 238 (24,9)	554	26,9 [22,1; 31,4] 168 (30,3)	0,66 [0,54; 0,81] < 0,001 AD: n. b.

Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT ²			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum 1. Datenschnitt MW [95 %-KI]	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum 1. Datenschnitt MW [95 %-KI]	
Beeinträchtigung durch Schmerz							
BPI-SF Items 9a–g ^g	k. A.	k. A.	1,1 [1,0; 1,3]	k. A.	k. A.	1,3 [1,2; 1,4]	-0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges' g: -0,12 [k. A.]
Schmerzintensität (ergänzend dargestellt)							
BPI-SF Items 3–6 ^g	k. A.	k. A.	1,3 [1,1; 1,4]	k. A.	k. A.	1,4 [1,3; 1,6]	-0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges' g: - ^h

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Zeit bis zur Verschlechterung					
keine verwertbaren Daten					

Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT ²			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Woche 16 MW (SD)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Woche 16 MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)ⁱ							
	868	70,3 (21,4)	74,9 (17,3)	489	71,5 (17,0)	72,7 (18,3)	2,2 [0,2; 4,2] 0,028 Hedges' g: 0,12 [0,01; 0,24]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N ⁱ	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	N ⁱ	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung^k um ≥ 10 Punkte					
	848	167 (19,7)	478	117 (24,5)	0,80 [0,65; 0,99] 0,041 AD: 4,8 %
FACT-P Subskalen – Verschlechterung^k um ≥ 3 Punkte (ergänzend dargestellt)					
körperliches Wohlbefinden	863	138 (16,0)	483	101 (20,9)	0,76 [0,61; 0,96]
soziales / familiäres Wohlbefinden	862	193 (22,4)	484	133 (27,5)	0,81 [0,67; 0,99]
emotionales Wohlbefinden	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	0,74 [0,59; 0,93]
funktionales Wohlbefinden	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	0,82 [0,67; 1,00]
prostatakarzinom-spezifische Subskala	882	219 (24,8)	501	154 (30,7)	0,81 [0,68; 0,96]

Nebenwirkungen^b

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	954	3,9 [3,2; 4,2] 794 (83,2)	554	4,3 [3,8; 4,6] 426 (76,9)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	954	44,4 [44,4; n. b.] 237 (24,8)	554	n. e. 111 (20,0)	1,14 [0,91; 1,43] 0,263
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^l					
	954	38,5 [34,1; n. b.] 280 (29,4)	554	n. e. 137 (24,7)	1,11 [0,91; 1,36] 0,311
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	954	n. e. 86 (9,0)	554	n. e. 48 (8,7)	0,95 [0,67; 1,36] 0,791
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)	954	n. e. 45 (4,7)	554	n. e. 40 (7,2)	0,58 [0,38; 0,89] 0,012 AD: n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	954	n. e. 17 (1,8)	554	n. e. 1 (0,2)	9,12 [1,21; 68,56] 0,032 AD: n. b.
<p>^a Angabe zur AD nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>^b 1. Datenschnitt vom 3. September 2018 (sofern nicht anders angegeben)</p> <p>^c Daten aus dem Dossier Darolutamid Modul 4A vom 1. Mai 2020</p> <p>^d Da nur das erste Ergebnis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>^e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn</p> <p>^f Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>^g Eine positive Änderung bedeutet eine Verschlechterung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>^h Berechnung des IQWiG aufgrund fehlender Angaben nicht möglich; aufgrund der eher geringen Unterschiede der Mittelwerte ist nicht von einem relevanten Effekt auszugehen</p>					

- ⁱ Höhere Werte im Vergleich zu Studienbeginn bedeuten eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- ^j Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben
- ^k Verschlechterung bedeutet eine Abnahme des Scores
- ^l Neben unter der Behandlung aufgetretener UE sind auch UE enthalten, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ADT = Androgendeprivationstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MID = Minimal important Difference; MFS = metastasenfreies Überleben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse, prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der krankheitsspezifischen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; ein Vor- und Nachteil in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

A. ca. 1.090 – 3.800 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 Nubeqa® (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. August 2020):

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

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

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid	57.743,52 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € - 2.096,72 €
Gesamt:	58.990,30 € - 59.840,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € - 2.096,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Darolutamid
(nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)**

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BANz AT 05.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

Darolutamid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2020):

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Studie ARAMIS: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT²

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig, Phase III

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 3. September 2018, 2. Datenschnitt vom 15. November 2019

Mortalität

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt	955	n. e. [44,4; n. b.] 78 (8,2)	554	n. e. 58 (10,5)	0,71 [0,50; 0,99] 0,045 AD: n. b.
2. Datenschnitt	955	n. e. [56,1; n. b.] 148 (15,5)	554	n. e. [46,9; n. b.] 106 (19,1)	0,69 [0,53; 0,88] 0,003 AD: n. b.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-43) und dem Addendum (A20-84), sofern nicht anders indiziert.

² Hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).



Morbidität^b

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metastasenfreies Überleben (MFS)^c					
	955	40,4 [34,3; n. b.] 221 (23,1)	554	18,4 [15,5; 22,3] 216 (39,0)	0,41 [0,34; 0,50] < 0,001 AD: 22,0 Monate
Symptomatische skelettale Ereignisse					
	955	n. e. 16 (1,7)	554	n. e. 18 (3,2)	0,43 [0,22; 0,84] 0,011 AD: n. b.
Endpunktkomponente: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome	955	n. e. 12 (1,3)	554	n. e. 11 (2,0)	– ^d
Endpunktkomponente: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– ^d
Endpunktkomponente: Auftreten einer Rückenmarkskompression	955	n. e. 0 (0)	554	n. e. 3 (0,5)	– ^d
Endpunktkomponente: tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– ^d
Prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren					
	955	n. e. 34 (3,6)	554	n. e. 44 (7,9)	0,39 [0,25; 0,61] < 0,001 AD: n. b.
Schmerzprogression					
BPI-SF Item 3 ^e oder Beginn einer Opioidtherapie	955	40,3 [33,2; 41,2] 251 (26,3)	554	25,4 [19,1; 29,6] 178 (32,1)	0,65 [0,53; 0,79] < 0,001 AD: 14,9 Monate
Ergänzend dargestellt: BPI-SF Item 3 ^e	955	n. e. [40,3; n. b.] 238 (24,9)	554	26,9 [22,1; 31,4] 168 (30,3)	0,66 [0,54; 0,81] < 0,001 AD: n. b.



Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT ²			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum 1. Datenschnitt MW [95 %-KI]	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum 1. Datenschnitt MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Beeinträchtigung durch Schmerz							
BPI-SF Items 9a – g ^g	k. A.	k. A.	1,1 [1,0; 1,3]	k. A.	k. A.	1,3 [1,2; 1,4]	-0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges'g: -0,12 [k. A.]
Schmerzintensität (ergänzend dargestellt)							
BPI-SF Items 3 – 6 ^g	k. A.	k. A.	1,3 [1,1; 1,4]	k. A.	k. A.	1,4 [1,3; 1,6]	-0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges'g: - ^h
Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT ²			Intervention vs. Kontrolle
	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 (%)		Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung							
keine verwertbaren Daten							
Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT ²			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Woche 16 MW (SD)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Woche 16 MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)ⁱ							
	868	70,3 (21,4)	74,9 (17,3)	489	71,5 (17,0)	72,7 (18,3)	2,2 [0,2; 4,2] 0,028 Hedges'g: 0,12 [0,01; 0,24]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT ²			Intervention vs. Kontrolle
	N ^j	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)		N ^j	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)		Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung^k um ≥ 10 Punkte							
	848	167 (19,7)		478	117 (24,5)		0,80 [0,65; 0,99] 0,041 AD: 4,8 %
FACT-P Subskalen – Verschlechterung^k um ≥ 3 Punkte (ergänzend dargestellt)							
körperliches Wohlbefinden	863	138 (16,0)		483	101 (20,9)		0,76 [0,61; 0,96]
soziales/familiäres Wohlbefinden	862	193 (22,4)		484	133 (27,5)		0,81 [0,67; 0,99]



Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	N ^j	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	N ^j	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
emotionales Wohlbefinden	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	0,74 [0,59; 0,93]
funktionales Wohlbefinden	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	0,82 [0,67; 1,00]
prostatakarzinomspezifische Subskala	882	219 (24,8)	501	154 (30,7)	0,81 [0,68; 0,96]

Nebenwirkungen^b

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT ²		Intervention vs. Kontrolle
	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 Absolute Differenz (AD) ^a

Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

	954	3,9 [3,2; 4,2] 794 (83,2)	554	4,3 [3,8; 4,6] 426 (76,9)	–
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	954	44,4 [44,4; n. b.] 237 (24,8)	554	n. e. 111 (20,0)	1,14 [0,91; 1,43] 0,263
--	-----	-------------------------------------	-----	---------------------	----------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^f

	954	38,5 [34,1; n. b.] 280 (29,4)	554	n. e. 137 (24,7)	1,11 [0,91; 1,36] 0,311
--	-----	-------------------------------------	-----	---------------------	----------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

	954	n. e. 86 (9,0)	554	n. e. 48 (8,7)	0,95 [0,67; 1,36] 0,791
--	-----	-------------------	-----	-------------------	----------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)	954	n. e. 45 (4,7)	554	n. e. 40 (7,2)	0,58 [0,38; 0,89] 0,012 AD: n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	954	n. e. 17 (1,8)	554	n. e. 1 (0,2)	9,12 [1,21; 68,56] 0,032 AD: n. b.

a: Angabe zur AD nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

b: 1. Datenschnitt vom 3. September 2018 (sofern nicht anders angegeben).

c: Daten aus dem Dossier Darolutamid Modul 4A vom 1. Mai 2020.

d: Da nur das erste Ergebnis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skeletale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar.

e: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn.

f: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

g: Eine positive Änderung bedeutet eine Verschlechterung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

h: Berechnung des IOWiG aufgrund fehlender Angaben nicht möglich; aufgrund der eher geringen Unterschiede der Mittelwerte ist nicht von einem relevanten Effekt auszugehen.

i: Höhere Werte im Vergleich zu Studienbeginn bedeuten eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

j: Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben.



k: Verschlechterung bedeutet eine Abnahme des Scores.

l: Neben unter der Behandlung aufgetretener UE sind auch UE enthalten, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ADT = Androgendeprivationstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MID = Minimal important Difference; MFS = metastasenfreies Überleben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑ ↑	Vorteile in den Endpunkten symptomatische skeletale Ereignisse, prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der krankheitsspezifischen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; ein Vor- und Nachteil in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

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

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 1 090 bis 3 800 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 Nubeqa[®] (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. August 2020):

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

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

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid	57 743,52 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €
Gesamt:	58 990,30 € – 59 840,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Darolutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. September 2020 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

1.2 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:

1.2.1 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"

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

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

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

1.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Darolutamid
- **Handelsname:** Nubeqa®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.08.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.08.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-05-01-D-543)

Modul 1

(PDF 727.83 kB)

Modul 2

(PDF 645.30 kB)

Modul 3

(PDF 1.40 MB)

Modul 4

(PDF 19.78 MB)

Modul 4 Anhang 1: Figures

(PDF 74.06 MB)

Modul 4 Anhang 1: Listings

(PDF 56.81 MB)

Modul 4 Anhang 1: Tables

(PDF 4.77 MB)

Modul 4 Anhang 2: Figures

(PDF 96.62 MB)

Modul 4 Anhang 2: Listings

(PDF 71.61 MB)

Modul 4 Anhang 2: Tables

(PDF 5.55 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.75 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Darolutamid (NUBEQA®)

NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, ist

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation

Stand der Information: Februar 2020

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.08.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1007.19 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.08.2020
 - Mündliche Anhörung: 08.09.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.08.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155.50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.08.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Darolutamid - 2020-05-01-D-543*). 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 08.09.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.08.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.09.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	25.08.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	14.08.2020
Janssen-Cilag GmbH	18.08.2020
Astellas Pharma GmbH	21.08.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	25.08.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	25.08.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	25.08.2020

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Beinhauer, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Charalabos-Markos, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gabriel, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schmall, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Dach, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Sindern, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Tran, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Astellas Pharma GmbH						
Giersdorf, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hatz, Hr Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Greßmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Henk, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)						
Wörmann, Hr. Prof.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grimm, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	24.08.2020
Stellungnahme zu	Darolutamid/ NUBEQA®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden kurz BAYER) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu der am 03.August 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Darolutamid (NUBEQA®) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.</p> <p>Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung im Wesentlichen der Argumentation von BAYER gefolgt (1). Das IQWiG sieht in den einzelnen Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Vorteile, aus denen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Darolutamid abgeleitet werden kann und dem keine Nachteile hinsichtlich Nebenwirkungen gegenüberstehen, sodass sich insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.</p> <p>Nachfolgend werden die Ergebnisse der Endpunktkategorien, die in der Nutzenbewertung dargestellt wurden, noch einmal zusammengefasst.</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Bereits zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes konnte das Mortalitätsrisiko statistisch signifikant gegenüber dem Kontrollarm reduziert werden (HR 0,71; 95%-KI [0,50; 0,99]; p=0,046).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dieses Ergebnis wurde im 2. Datenschnitt, der erst nach Entblindung und möglichem Cross-Over vom Placebo- zum Darolutamid- Arm durchgeführt wurde, bestätigt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes zeigte sich ein um 31 % reduziertes Mortalitätsrisiko (HR 0,69 (95%-KI [0,53; 0,88]; p=0,003).</p> <p>Der Behandlungswechsel von Placebo zu Darolutamid nach Ende der doppelblinden Studienphase (170 Patienten des Placeboarms entschieden sich für einen Wechsel in den Darolutamid-Arm) ließ erwarten, dass für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine Verzerrung zu Lasten von Darolutamid auftritt. Entgegen dieser Erwartung wurde im 2. Datenschnitt ein stärker ausgeprägter Effekt als im 1. Datenschnitt beobachtet, der somit noch deutlicher zeigt, dass Darolutamid das Gesamtüberleben klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Somit sieht das IQWiG für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>Für die nachfolgend gelisteten patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte zeigt Darolutamid statistisch signifikante Vorteile, aus denen das IQWiG einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen abgeleitet hat (Tabelle 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Morbidität		
Morbiditätsendpunkt	Effektschätzer; [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzen
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)	HR 0,43; [0,22; 0,84]; p=0,014	beträchtlich
Prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren	HR 0,39; [0,25; 0,61]; p<0,001	erheblich
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)	HR 0,65; [0,53; 0,79]; p<0,001	beträchtlich
<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></p> <p>Basierend auf dem statistisch signifikanten Vorteil für den FACT-P leitet das IQWiG für die HRQoL einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab.</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <p>Trotz Verabreichung des potenten Wirkstoffs Darolutamid sind die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse (UE) sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) überwiegend zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.</p>		

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG bestätigt das gute Sicherheitsprofil von Darolutamid, und schlussfolgert, dass den Vorteilen aus den drei Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität kein Nachteil durch Nebenwirkungen gegenübersteht (1).</p> <p><u>Weitere Aspekte der Nutzenbewertung</u></p> <p>Im Hinblick auf die Endpunkte Metastasenfreies Überleben (MFS) und Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie den Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ PR-25 kommt das IQWiG zu einer von BAYER abweichenden Bewertung, da diese Endpunkte vom IQWiG nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wurden. Daher werden die Endpunkte MFS (als primärer Endpunkt) und der Lebensqualitätsfragebogen EORTC QLQ-PR 25 in den spezifischen Aspekten noch einmal aufgegriffen und die Patientenrelevanz aus Sicht von Bayer erläutert.</p> <p>Weiterhin hat das IQWiG bezüglich der Darstellung einiger Ergebnisse auf einige kritische Punkte verwiesen, die daher bei den spezifischen Aspekten näher dargestellt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Angaben zu den Anteilen an Patienten mit Therapieabbruch für den 2. Datenschnitt• Angaben zur Beobachtungsdauer• Angaben zur Behandlungsdauer• Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Hedges'g für BPI-SF (Item 9a-g)• Auswertung zur prostatakarzinomspezifischen Subskala zu Woche 16• Analysen zu SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) mit aktualisiertem Schwellenwert für spezifische UEs• Analyse zu während der Behandlung aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)• Komponenten der UE von besonderem Interesse <p>Insgesamt sind die Ergebnisse konsistent.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für den 2. Datenschnitt liegen keine Angaben zu den Anteilen an Patienten mit Therapieabbruch vor.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Die Angaben zum Therapieabbruch zum 2. Datenschnitt können dem seitens BAYER am 26.06.2020 nachgereichten CSR entnommen werden. Da der Studienbericht (CSR) für den 2. Datenschnitt vor Einreichung des Dossiers noch nicht vorlag, folgt nun aus Gründen der Vollständigkeit an dieser Stelle die Darstellung der Angaben zum Therapieabbruch zum 2. Datenschnitt auf Basis der Angaben aus dem o. g. CSR (Tabelle 2).</p>	<p>Für die Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Bei dem ersten Datenschnitt vom 3. September 2018 handelt es sich um die a priori geplante primäre Auswertung zum Ende der doppelblinden Phase. Der spätere Datenschnitt vom 15. November 2019 stellt für alle Endpunkte die finale Analyse nach dem Auftreten von 240 Todesfällen dar. Für die Nutzenbewertung wird für alle Endpunkte der erste Datenschnitt vom 3. September 2018 herangezogen. Darüber hinaus werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des späteren Datenschnitts vom 15. November 2019 herangezogen. Für die weiteren Endpunkte sind die Ergebnisse dieses späteren Datenschnittes insbesondere aufgrund der oben beschriebenen systematischen Verkürzung der Beobachtungsdauer (Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor bestätigter Metastasierung beenden und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten) sowie der unsystematischen Nachbeobachtung nach Ende der doppelblinden Behandlung nicht verwertbar. Weiterhin liegen nicht für alle herangezogenen Endpunkte Auswertungen für diesen Datenschnitt vor.</p>

Tabelle 2: Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch bis zum 2. Datenschnitt (15.11.2019) je nach Studienphase – RCT (direkter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT sowie open-label- und Cross-Over-Phase)

Studie Charakteristika Kategorie	Darolutamid + ADT DB N = 955	Darolutamid + ADT DB+OL N = 955	Placebo + ADT DB N = 554	Placebo + ADT DB + - Darolutamid OL (CO) N = 170
ARAMIS				
Therapieabbruch insgesamt, n (%)	363 (38,0)	488 (51,1)	384 (69,3)	23 (13,5)
primärer Grund:				
unerwünschtes Ereignis	86 (9,0)	101 (10,6)	48 (8,7)	8 (4,7)
bestätigte Metastasierung ^a	119 (12,5)	120 (12,6) ^c	140 (25,3)	0
Ermessen der Prüferin/des Prüfers	60 (6,3)	75 (7,9)	99 (17,9)	0
durch lokalen Review bestätigte Metastasierung ^a	1 (0,1) ^b	59 (6,2)	3 (0,5) ^b	10 (5,9)
andere Gründe	6 (0,6)	12 (1,3)	2 (0,4)	1 (0,6)
persönliche Gründe	77 (8,1)	106 (11,1)	85 (15,3)	3 (1,8)
Protokollverletzung	14 (1,5)	15 (1,6)	7 (1,3)	1 (0,6)
<p>a: Die Metastasen wurden zentral während der doppelblinden Phase und lokal während der open-label-Behandlungsphase bestätigt.</p> <p>b: Der Patienten beendete die doppelblinde Behandlung zur Visite bei der Entblindung, und die während dieser Visite durchgeführten Scans wurden im lokalen Review begutachtet.</p> <p>c: Ein Patient (1324006) wies gemäß zentral durchgeführten Scans vom 22. Oktober 2018 bestätigte Metastasen während der doppelblinden Phase auf. Der Patient brach die Behandlung während der open-label-Behandlungsphase ab. Als Grund für den Abbruch wurden bestätigte Metastasen dokumentiert.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CO: Cross-Over; DB: double blind (doppelblinde Phase); n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; OL: open label (open-label-Behandlungsphase)</p> <p>Quelle: Studienbericht ARAMIS-Studie 2. Datenschnitt (2)</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)
	Es ergeben sich keine abweichenden Erkenntnisse zum ersten Datenschnitt.	
S. 23	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Zum 1. Datenschnitt betrug die mediane Beobachtungsdauer für beide Studienarme zusammengefasst 17,9 Monate. Separate Angaben zur Beobachtungsdauer für die beiden Studienarme sowie Angaben zur Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte liegen nicht vor.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Nachfolgend wird die Beobachtungsdauer für die beiden Studienarme zum 1. Datenschnitt aufgeführt (Tabelle 3). Die Beobachtungsdauer wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum letzten verfügbaren Eintrag in der Studiendatenbank.</p>	<p>Die Nachbeobachtung erfolgt für das Gesamtüberleben und der Morbiditätsendpunkte (ausgenommen für den Gesundheitszustand) bis zum Tod oder Studienende. Für den Gesundheitszustand und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ausgenommen der prostatakarzinomspezifische Subskala [PCS] des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]) erfolgte die Nachbeobachtung für alle Patienten bis zum Ende der doppelblinden Behandlung. Darüber hinaus werden Patienten des Interventionsarm, die in der unverblindeten Behandlungsphase Darolutamid + ADT fortführen, bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Für die PCS des FACT-P werden Patienten bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte die Nachbeobachtung für alle Patienten bis zum Ende der doppelblinden Behandlung. Patienten, die im Anschluss an die unverblindete Behandlungsphase Darolutamid + ADT erhalten, werden bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Patienten, die vor bestätigter Metastasierung die Therapie mit der Studienmedikation abbrechen und mit einer gemäß Studienplanung verbotenen Folgetherapie behandelt werden</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>Tabelle 3: Angaben zur Beobachtungsdauer – RCT (direkter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT)</p> <table border="1" data-bbox="291 555 1146 730"> <thead> <tr> <th>Beobachtungsdauer (Monate)</th> <th>Daro + ADT (MW ± SD)</th> <th>Plc + ADT (MW ± SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Datenschnitt (03.09.2018)</td> <td>18,7 ± 9,6</td> <td>17,1 ± 9,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; Daro: Darolutamid; MW: Mittelwert; Plc: Placebo; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Value Dossier Studie ARAMIS, 1. Datenschnitt (3)</p> <p>Es zeigt sich, dass die mittleren Beobachtungsdauern für den Darolutamid- und Placeboarm vergleichbar sind (18,7 vs. 17,1 Monate). Auf Grund der vergleichbaren Beobachtungsdauern ist nicht von einer unsystematischen Nachbeobachtung der Patienten auszugehen.</p> <p>Die Patienten wurden gemäß Abschnitt 6.1.3 des Studienprotokolls (Version 5.0, Amendment 4) in der Nachbeobachtungsphase alle 16 Wochen kontaktiert, bis zum Tod oder Studienende (4). Eine einzige Ausnahme hinsichtlich der Nachbeobachtung stellten Patienten dar, die vor einer bestätigten Metastasierung eine verbotene Folgetherapie erhalten hatten und die Studie gemäß Protokoll beendeten. Diese Patienten wurden nur hinsichtlich des</p>	Beobachtungsdauer (Monate)	Daro + ADT (MW ± SD)	Plc + ADT (MW ± SD)	1. Datenschnitt (03.09.2018)	18,7 ± 9,6	17,1 ± 9,8	(u. a. Immuntherapien, zytotoxische Chemotherapien sowie weitere systemische antineoplastische Therapien), werden für alle Endpunkte, ausgenommen dem Gesamtüberleben, nicht nachbeobachtet.
Beobachtungsdauer (Monate)	Daro + ADT (MW ± SD)	Plc + ADT (MW ± SD)						
1. Datenschnitt (03.09.2018)	18,7 ± 9,6	17,1 ± 9,8						

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>Gesamtüberlebens nachbeobachtet. Allerdings war dies gemäß der eigenen Berechnung des IQWiG nur bei 4,4 % der Patienten bzw. 16,2 % der Patienten der Fall, sodass diese mit einem Anteil von jeweils weniger als 20 % in einem Studienarm eine Minderheit darstellen und insgesamt betrachtet nicht zu einer unsystematischen Nachbeobachtung führen.</p> <p>Auf Grund der vergleichbaren Beobachtungsdauern und da die große Mehrheit der Patienten nicht nur hinsichtlich des Überlebens nachbeobachtet wurden, ist eine Herabstufung der Aussagewahrscheinlichkeit von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für die Morbiditäts-, Lebensqualitäts- und Nebenwirkungsendpunkte nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aus den Vorteilen bei den Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten lässt sich anstelle eines Anhaltspunktes ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.</p>	
S. 23 Tabelle 11 Fußnote a	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Zum 2. Datenschnitt liegen in Modul 4 A diskrepante Daten zur medianen Behandlungsdauer vor.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	Das IQWiG zitiert in Tab.11 die Daten zum 2. Datenschnitt aus der Doppelblindphase (18,5 vs. 11,6 Monate). Die Behandlungsdauern, die in der Fußnote aus Modul 4 zitiert werden, beziehen sich jedoch auf die Doppelblind- und anschließende Open-Label-Phase und sind somit für Darolutamid länger (25,8 vs. 11,0 Monate; vgl. dazu auch Tabelle 10-1 im CSR zum 2. Datenschnitt) (2).	
S. 35	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit bis zum Auftreten des ersten der folgenden Ereignisse: eine externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, das Auftreten einer Rückenmarkskompression oder ein tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff. Es handelt sich demnach um einen kombinierten Endpunkt, für den Auswertungen zu den einzelnen Teilkomponenten notwendig sind, damit die Ergebnisse abschließend interpretierbar sind. Diese Auswertungen legt der pU allerdings nicht vor.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p>	<p><i>Symptomatische skelettale Ereignisse</i></p> <p>Der in der Studie ARAMIS erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation der folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome - neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen - Auftreten einer Rückenmarkskompression - tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff <p>Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt</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>Gemäß des am 31.10.2013 erfolgten Beratungsgesprächs zu Darolutamid stuft der G-BA skelettale Ereignisse als patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei Patienten mit Prostatakarzinom ein (5). Ebenso wurde die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis im Nutzenbewertungsverfahren zu Radium-223-dichlorid (Xofigo®) als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert. (6)</p> <p>Bei seltenen Ereignissen ist es auf Grund von Power-Erwägung zielführend Endpunkte ähnlicher Qualität zu kombinieren.</p> <p>Die Angaben zu den Teilkomponenten des Endpunktes symptomatische skelettale Ereignisse können dem Studienbericht zum 1. Datenschnitt entnommen werden (vgl. dazu Tabelle 9-11 des Studienberichtes) und werden zur Vollständigkeit in der nachfolgenden Tabelle gelistet:</p>	<p>symptomatische skelettale Ereignisse in der vorliegenden Operationalisierung wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Für die einzelnen Komponenten des Endpunktes liegen Auswertungen vor, die nur das erste Ergebnis innerhalb des kombinierten Endpunkts erfassen. Daher ist eine Aussage zu statistischen Unterschieden in den Einzelkomponenten nicht sinnvoll interpretierbar.</p>

Tabelle 4: Zeit bis zum Auftreten erster symptomatischer skelettaler Ereignisse (SSE) – RCT, stratifizierte Time-to-Event-Analyse nach Endpunkt (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] ^b Monate	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] ^b Monate	HR [95%-KI] p-Wert ^c	Log-rank p-Wert ^d
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)								
Gesamt	955	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	0,43 [0,22; 0,84] p=0,014	0,011
EBRT zur Linderung von Skelettsymptomen	955	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,52 [0,23; 1,18] p=0,115	0,109
Neue symptomatische, pathologische Knochenfraktur	955	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	0,48 [0,07; 3,40] p=0,462	0,452
Auftreten einer Rückenmarkskompression*								
Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	955	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	0,51 [0,07; 3,65] p=0,506	0,498

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Median und 95%-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.

c: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

*: Für diesen Endpunkt sind in mindestens einer Behandlung keine Ereignisse vorhanden.

ADT: Androgendeprivationstherapie; EBRT: External Beam Radiation Therapy (externe Strahlentherapie); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; NB: nicht berechenbar
 Quelle: Studienbericht ARAMIS-Studie 1. Datenschnitt (7)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Einzelkomponenten verhalten sich gleichgerichtet. Es zeigt sich jedoch auch, dass auf Grund der Seltenheit der Ergebnisse nur eine Interpretation des kombinierten Endpunktes zielführend ist, so wie es bereits im Dossier dargestellt und seitens des IQWiG auch in der Nutzenbewertung aufgenommen wurde. Auf dieser Basis wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.	
S. 36f.	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a-g) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Der pU legt keine standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'g vor.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Es zeigt sich bei Betrachtung der Mittelwertsdifferenz vom BPI-SF Item 9a-g ein Vorteil (-0,2 [-0,3; -,01]), jedoch wie vom IQWiG erwartet nach Betrachtung des Hedges'g in Höhe von -0,12 kein klinisch relevanter Effekt (3).</p>	<p><i>Schmerz (BPI-SF, Beginn einer Opioidtherapie)</i></p> <p>Schmerz wurde in der Studie ARAMIS als patientenberichteter Endpunkt über den Brief Pain Inventory – Short form(BPI-SF)-Fragebogen erhoben.</p> <p>Schmerzprogression</p> <p>Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für die Schmerzprogression Ereigniszeitanalysen vor, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Item 3 des BPI-SF („stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“) um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn oder dem Beginn einer Therapie mit kurz- oder langwirkenden Opioiden. In der Studie ARAMIS wurde der</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>Auch wenn sich für das Item 9a-g des BPI-SF kein klinisch relevanter Effekt ableiten lässt, so zeigte sich für den Endpunkt Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid.</p> <p>Mit einem HR von 0,65 (95%-KI [0,53; 0,79]; $p \leq 0,001$) zeigte sich für diesen Endpunkt in der Beobachtungszeit bis zum 1. Datenschnitt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid. Somit war das Risiko für eine Schmerzprogression im Behandlungsarm mit Darolutamid um 35% gegenüber der Behandlung mit Placebo reduziert. Die Dauer bis zu einer Schmerzprogression lag mit 40,3 Monaten im Median (95%-KI [33,2; 41,2]) in der Darolutamid-Population deutlich oberhalb der medianen Dauer im Kontrollarm mit 25,4 Monaten (95%-KI [19,1; 29,6]).</p>	<p>Durchschnitt des BPI-SF Item 3 der letzten 7 Tage vor der Visite, die alle 16 Wochen stattfinden, ermittelt. Damit erfolgen die Erhebungen des BPI-SF in einem langen zeitlichen Abstand. Der Beginn einer Opioidtherapie wird dagegen über die Begleitmedikation kontinuierlich in der Studie erfasst. Mit der kontinuierlichen Erfassung der Opioidtherapie können somit Ereignisse erfasst werden, die über den BPI-SF durch den langen zeitlichen Abstand der Erhebungen nicht erfasst werden. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Schmerzprogression“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, nicht-präspezifizierten Auswertungen zum BPI-SF Item 3 (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte), ohne Berücksichtigung des Beginns einer Opioidtherapie, werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Beeinträchtigung durch Schmerz</p> <p>Für die Beeinträchtigung des Schmerzes werden für die Bewertung der BPI-SF die Items 9a-g herangezogen. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit seiner Stellungnahme die standardisierte</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)
		Mittelwertsdifferenz in Form von Hedges'g vor. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Schmerzintensität Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden daher nur ergänzend dargestellt.
S.34 Tabelle Fußnote d)	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für die prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS), legt der PU die Auswertungen zu Patienten mit dem Ergebnis zu Woche 16 für diese Subskala nicht vor.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Ergänzend zur Ereigniszeitanalyse der PCS wird nachfolgend das relative Risiko für eine Verschlechterung der PCS um ≥ 3 Punkte zu Woche 16 aufgeführt:</p> <p>Mit 219 Ereignissen (24,8 %) im Darolutamid-Arm versus 154 Ereignissen (30,7 %) im Placeboarm ergibt sich ein relatives</p>	<p><i>FACT-P</i></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARAMIS von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden.</p> <p>In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend</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)
	Risiko von 0,81 (95%-KI [0,68; 0,96]), welches mit einem p-Wert vom 0,017 statistisch signifikant ist (3). Somit zeigt sich nicht nur für den Gesamtscore des FACT-P ein Vorteil, auf Basis dessen das IQWiG bei Darolutamid als einzigem unter den neuen, in dieser Indikation zugelassenen Wirkstoffen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet, sondern ebenfalls für die prostatakarzinomspezifische Subskala ein statistisch signifikanter Vorteil.	betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores von ≥ 10 Punkte herangezogen. Verwertbare Daten mit ausreichend hohen Rücklaufquoten liegen ausschließlich zu Woche 16 vor. Zu Woche 16 zeigt sich im FACT-P Gesamtscore zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid. Insgesamt zeigt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine relevante Verbesserung für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.
S. 27	<u>Zitat aus Nutzenbewertung:</u> Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zum European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25 (EORTC QLQ-PR25) vor. Dieser Fragebogen wird in der Studie ARAMIS im Studienverlauf alle 16 Wochen erhoben. Laut den Autoren des EORTC QLQ-PR25, ist dieser allerdings nur valide in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30) [13]. Dieser wird in der Studie ARAMIS nicht erhoben. <u>Anmerkungen:</u> Wie bereits in der mündlichen Anhörung zu Enzalutamid (08.04.2019) diskutiert (8), gibt es ein schriftliches Statement	<u>EORTC QLQ-PR25</u> Die krankheitsspezifische Symptomatik der Patienten wurde in der Studie ARAMIS durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebspezifischen Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25 (EORTC QLQ-PR25) erhoben. Dieser Fragebogen ist nur valide in Kombination mit einer Erhebung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30. Dieser wurde jedoch in der Studie nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung des EORTC QLQ-PR25 wird die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik damit als nicht geben angesehen. Dies gilt gleichermaßen für die beiden Funktionsskalen des EORTC QLQ-PR25. Aus

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der EORTC-Gruppe, dass es in bestimmten Fällen sinnvoll sein kann, nur die Skalen des EORTC QLQ-PR25 zu erheben, da die Erhebung von Daten aus vielen verschiedenen Fragebögen insbesondere für ältere Patienten belastend ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vorliegende Evidenz aus dem EORTC QLQ-PR 25 sollte berücksichtigt werden, da laut EORTC-Gruppe in bestimmten Fällen auch eine Erhebung ohne den Kernfragebogen (QLQ-C30) sinnvoll ist. Ferner handelt es sich beim EORTC QLQ-PR 25 um einen auf das spezifische Krankheitsbild ausgerichteten Lebensqualitätsfragebogen, der entsprechend spezifische Evidenz generiert.</p>	<p>diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse, prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Darolutamid. Auf Basis der vorliegenden Daten werden diese Effekte insgesamt als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.</p>
S. 28	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen legt der pU für SUEs und schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) keine geeigneten Daten vor. Die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) beziehen sich für SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Die erforderlichen Schwellenwerte für diese Endpunkte sind allerdings Ereignisse,</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>die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind. Insgesamt wird auf die Auswahl spezifischer UEs auf Basis der vom pU vorgelegten Auswertungen daher verzichtet.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Ergänzend zur Auswertung für Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, werden auch detaillierte, tabellarische Auswertungen zu Ergebnissen, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind, vorgelegt (3).</p> <p>Statistisch signifikante Ergebnisse finden sich bei Harnretention (HR 0,43 [0,22; 0,85] p=0,016), Erkrankungen der Niere (HR 0,58 [0,38; 0,89] p=0,012) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR 9,12 [1,21; 68,56] p=0,032). Da das Ergebnis für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort durch einen einzigen Fall im Kontrollarm bedingt ist und das zugehörige Konfidenzintervall sehr breit ist, erscheint dieses Ergebnis wenig aussagekräftig.</p> <p>Die Ergebnisse basierend auf einem niedrigeren Schwellenwert sind konsistent zur Analyse im Dossier und bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Darolutamid. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Verabreichung des potenten Wirkstoffs</p>	<p><i>Spezifische UE</i></p> <p>Bei den spezifischen UE steht ein Vorteil in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)“ einem Nachteil in dem Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)“ gegenüber.</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>Darolutamid in Ergänzung zu einer Basistherapie als sehr positiv zu bewerten.</p> <p>Die Strukturformel von Darolutamid unterscheidet sich von der Strukturformel der bisherigen Androgenrezeptor-Inhibitoren.</p> <p>Zur unterschiedlichen Pharmakokinetik zählt z.B. auch eine nur geringe Penetration der Blut-Hirn-Schranke wie präklinisch und an gesunden Probanden gezeigt wurde. Dies kann sich potenziell auch klinisch auf das Sicherheitsprofil auswirken, in dem z.B. ZNS-assoziierte Nebenwirkungen nicht häufiger auftreten (9-11).</p>	
S. 39	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU ausschließlich Ereigniszeitanalysen zu jeglichen in der Studie aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor (also inklusive Ereignisse ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung). Zu unter der Behandlung aufgetretenen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen ausschließlich naive Raten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></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)
	Auch wenn sich die Ergebnisse nur geringfügig unterscheiden, wird an dieser Stelle die Ereigniszeitanalyse zu während der Behandlung aufgetretenen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nachgereicht:	<i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 5: Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen schweren UE (TEAE CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, stratifizierte Time-to-Event-Analyse (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] ^b Monate	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] ^b Monate	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten unter der Behandlung aufgetretenen schweren UE (TEAE)							
TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3	954	273 (28,6)	38,5 [34,3; NB]	554	126 (22,7)	NB [NB; NB]	1,18 [0,96; 1,46] p=0,119
<p>a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des <i>Full Analysis Set</i> (ITT-Population).</p> <p>b: Median und 95%-KI berechnet mit Kaplan-Meier-Schätzungen.</p> <p>c: Die <i>Hazard Ratio</i> basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤ 6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; NB: nicht berechenbar; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event (unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis)</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Value Dossier Studie ARAMIS, 1. Datenschnitt (3)</p>							

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Analog zu jeglichen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich auch bei unter der Behandlung aufgetretenen schweren UEs (CTCAE Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies bestätigt die Annahme des IQWiG, dass die Unterschiede zwischen jeglichen schweren UEs und unter Behandlung aufgetretenen schweren UEs nur geringfügig sind.	
S. 28	<p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>Der pU legt in Modul 4 A außerdem Auswertungen zu UEs von besonderem Interesse vor, deren Erhebung in der Studie ARAMIS präspezifiziert war. Er gibt dabei an, dass die meisten dieser UEs auf standardisierten Abfragen (SMQs) im Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) basierten. Für welche UEs dies zutrifft, geht aus Modul 4 A allerdings nicht hervor. Die Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht verwertbar.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Die Zusammensetzung der UE von besonderem Interesse kann dem in Modul 5 eingereichten CSR zum 1. Datenschnitt im Abschnitt 10.3.4 entnommen werden (7).</p>	Die Auswertungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Wertigkeit von MFS als primärer Endpunkt:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wird das Metastasenfreie Überleben (MFS) nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Der Übergang von einem nicht-metastasierten zu einem metastasierten Erkrankungsstadium ist eine entscheidende Zäsur im Krankheitsverlauf des Patienten. Eine Progression in das metastasierte Stadium des Prostatakarzinoms geht generell mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes und damit insbesondere der Lebensqualität einher. Die Lebensqualität der Betroffenen wird dabei nicht nur durch die Symptome, die in diesem Stadium der Erkrankung oft durch die Metastasierung ausgelöst werden, sondern zusätzlich auch durch die Nebenwirkungen der Behandlungen wie z. B. antihormonelle Therapien, Bestrahlungen und systemische zytostatische Chemotherapien beeinträchtigt. Zudem geht die Entwicklung von Fernmetastasen mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einher, da insbesondere Knochenmetastasen durch ein Frakturrisiko und dauerhafte Schmerzen eine signifikante Auswirkung auf die Lebensqualität haben (12) und auch einer der Hauptgründe für den Prostatakrebs-bedingten Tod sind (13). Somit hat das MFS eine klare Relevanz für den Patienten. Weiterhin erkennen sowohl</p>	<p><i>Metastasenfreies Überleben (MFS)</i></p> <p>Der Endpunkt MFS war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer nach RECIST1.1-Kriterien bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase oder bis zum Tod.</p> <p>Das MFS ist im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie ARAMIS über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und</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>die Food and Drug Administration (FDA) als auch die European Medicines Agency (EMA) das MFS als primären Endpunkt an.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Vor diesem Hintergrund sollte der Endpunkt MFS bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.</p> <p>Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potenziell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Darolutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert.</p> <p>Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zusammenfassung der allgemeinen Anmerkungen und spezifischen Aspekte:</u></p> <p>In einer zusammenfassenden Betrachtung bleibt das Gesamtergebnis unter Berücksichtigung der spezifischen Aspekte, die das IQWiG angemerkt hat und nun von Bayer nachgereicht wurden, konsistent.</p> <p>Darolutamid verzögert die Krankheitsprogression sowie die Bildung von Metastasen und verlängert signifikant das Gesamtüberleben von Männern mit nmCRPC gegenüber ADT. Aufgrund seiner einzigartigen molekularen Struktur überwindet Darolutamid die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße und ist somit gut verträglich und erhält die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Auf Basis von statistisch signifikanten und patientenrelevanten Vorteilen bei der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Insgesamt zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Dem stehen keine Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 953 Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A20-43, Version: 1.0, Stand: 30.07.2020. 2020. p. 1-85.
2. Bayer AG. Clinical Study Report 2. Datenschnitt (15. NOV 2019), Version 1.0 - Studie ARAMIS: A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration resistant prostate cancer; 08 JUN 2020. 2020. p. 1-162.
3. Bayer Vital GmbH. Zusatzanalyse - Value Dossier for Darolutamide (1. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018, Studie ARAMIS (17712): A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 23 APR 2020. 2020. p. 1-55.
4. Bayer AG. Integrated Clinical Study Protocol, Version 5.0 - Studie ARAMIS: A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; Amendment 04 (global amendment described in Section 11.4) forming integrated protocol Version 5.0, 06 JUL 2019. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-086; Beratungsgespräch vom 31. Oktober 2013 der Firma Orion Pharma GmbH zum Wirkstoff Darolutamid. Berlin. 2013.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Radium - 223 - dichlorid. 2019.
7. Bayer AG. Clinical Study Report 1. Datenschnitt (03.09.2018), Version 1.0 - Studie ARAMIS: A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration resistant prostate cancer; 8 FEB 2019. 2019. p. 1-202.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stenografisches Wortprotokoll: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; Wirkstoff Enzalutamid; Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. April 2019 von 10:00 Uhr bis 11:10 Uhr. 2019. p. 1-21.
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2019;380(13):1235-46.
10. Williams S, Mazibuko N, O'Daly O, Zurth C, Patrick F, Wooldridge C, et al. Significant Localized Reduction in Cerebral Blood Flow in Regions Relevant to Cognitive Function with Enzalutamide (ENZA) Compared to Darolutamide (DARO) and Placebo (PBO) in Healthy Volunteers; ASCO GU Congress: Abstract Number: 326, Poster Board: M10. *J Clin Oncol*. 2020;38 (supp 6; abstract 326).
11. Zurth C, Sandman S, Trummel D, Seidel D, Nubbemeyer R, Gieschen H. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(7_suppl):156.

12. Tsuzuki S, Park SH, Eber MR, Peters CM, Shiozawa Y. Skeletal complications in cancer patients with bone metastases. *Int J Urol.* 2016;23(10):825-32.
13. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(15):1408-18.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	14. August 2020
Stellungnahme zu	Darolutamid / Nubeqa®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29 + 35	<p>Anmerkung:</p> <p>Auf Seite 29 seiner Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG, dass nach seiner Einschätzung für den Endpunkt Gesamtüberleben im 2. Datenschnitt ein hohes Verzerrungspotential vorliegt. Grund dafür sei ein hoher Anteil an Patienten, die nach der doppelblinden Behandlungsphase von Placebo + ADT auf eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid + ADT wechselten. Für den 1. Datenschnitt wird hingegen das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.</p> <p>In weiteren Ausführungen zur Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Datenschnitte für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Seite 35 wird dargestellt, dass das Ergebnis des 2. Datenschnitts in vergleichbarer Größenordnung sei wie das Ergebnis des ersten Datenschnitts, <u>jedoch präziser</u>.</p> <p>Aus Sicht von MSD ist aus den Ausführungen des IQWiG nicht zu entnehmen, warum ein Datenschnitt mit einem hohen Verzerrungspotenzial präzisere Ergebnisse liefern soll, als ein</p>	<p>Für die Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Bei dem ersten Datenschnitt vom 3. September 2018 handelt es sich um die <i>a priori</i> geplante primäre Auswertung zum Ende der doppelblinden Phase. Der spätere Datenschnitt vom 15. November 2019 stellt für alle Endpunkte die finale Analyse nach dem Auftreten von 240 Todesfällen dar. Für die Nutzenbewertung wird für alle Endpunkte der erste Datenschnitt vom 3. September 2018 herangezogen. Darüber hinaus werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des späteren Datenschnitts vom 15. November 2019 herangezogen. Für die weiteren Endpunkte sind die Ergebnisse dieses späteren Datenschnittes insbesondere aufgrund der oben beschriebenen systematischen Verkürzung der Beobachtungsdauer (Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor bestätigter Metastasierung beenden und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten) sowie der unsystematischen Nachbeobachtung nach Ende der doppelblinden Behandlung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	niedrig verzerrter Datenschnitt. MSD bittet daher um Erläuterung der Hintergründe für diese Einschätzung.	Weiterhin liegen nicht für alle herangezogenen Endpunkte Auswertungen für diesen Datenschnitt vor.

Literatur

5.3 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	17.08.2020
Stellungnahme zu	Darolutamid (Nubeqa®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 03. August 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Darolutamid (Nubeqa®) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Janssen ist Zulassungsinhaber von Apalutamid (Erleada®), einem oral verabreichten, selektiven Inhibitor des Androgenrezeptors (AR) indiziert für die Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (HRM0CRPC) und metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p> <p>Hintergrund zum Erkrankungsstadium</p> <p>Das Erkrankungsstadium des Hochrisiko-, nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie mit entsprechender Zulassung versagt hat. In diesem Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fernmetastasen – als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität – und die Unterbindung von erkrankungsbedingten Symptomen und symptomatischen Komplikationen die wesentlichen Behandlungsziele. Damit einher geht die Zielsetzung der Therapie des Erhalts eines stabilen Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bewertung des Zusatznutzens von innovativen Therapien zur Behandlung des Hochrisiko-, nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms sollte daher insbesondere auf patientenrelevanten Endpunkten beruhen, die Aussagen über den Effekt eines neuen Therapieregimes auf die Beeinflussung dieser Behandlungsziele ermöglichen.</p> <p>Daher nimmt Janssen zu folgendem Punkt aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.22 f.	<p>Fehlende Diskussion des Einflusses der Erhebung des PSA-Werts auf die Aussagesicherheit der Endpunkte</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Da die Erhebung der PSA-Werte in der Studie für Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte nicht verblindet ist, könnten die hohen Anteile und höheren Abbruchraten im Placebo + ADT-Arm zum Teil auf erhöhte PSA-Werte zurückgehen, die den Rückschluss auf eine Krankheitsprogression durch Patienten bzw. Ärztinnen und Ärzte nach sich ziehen. Dies ist nicht abschließend beurteilbar, da erhöhte PSA-Werte als Begründung für den Therapieabbruch in der Studie nicht erhoben werden. Allerdings geht aus Angaben zu Patienten mit Therapieabbruch ohne Metastasen zum 1. Datenschnitt hervor, dass ein großer Anteil dieser Patienten ebenfalls einen erhöhten PSA-Wert hatte (9,2 % im Darolutamid + ADT-Arm und 24,5 % im Placebo + ADT-Arm).“</p> <p>„Da die Erhebung der PSA-Werte in der Studie für Patienten sowie Ärztinnen und Ärzte nicht verblindet ist, könnten die hohen Anteile und höheren Abbruchraten im Placebo + ADT-Arm zum Teil auf erhöhte PSA-Werte zurückgehen, die den</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rückschluss auf eine Krankheitsprogression durch Patienten bzw. Ärztinnen und Ärzte nach sich ziehen. Dies ist nicht abschließend beurteilbar, da erhöhte PSA-Werte als Begründung für den Therapieabbruch in der Studie nicht erhoben werden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die unverblindete Datenerhebung des PSA-Wertes in der Studie ARAMIS kann die Aussagesicherheit der Studie beeinflussen. Der PSA-Verlauf ist in der klinischen Praxis ein relevanter und etablierter Parameter für das Therapieansprechen und das Monitoring des Erkrankungsverlaufs.</p> <p>Im Unterschied zur ARAMIS Studie wurde in der vorliegenden Indikation des nmCRPC mit hohem Metastasenrisiko der PSA-Wert in der Studie SPARTAN verblindet erhoben.</p> <p>Das IQWiG kritisiert in seiner Stellungnahme die unverblindete Erhebung des PSA-Wertes in der Studie ARAMIS. Die Diskussion des Einflusses der PSA Erhebung auf die Aussagesicherheit der Endpunkte fehlt jedoch in der Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

5.4 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	21.08.2020
Stellungnahme zu	Darolutamid/Nubeqa®
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 30, Zeilen 10–11	<p><u>Fehlende Begründung für die Einschränkung der Ergebnissicherheit des Endpunkts „Abbruch wegen UEs“</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>In der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ trotz festgestelltem niedrigem Verzerrungspotenzial auf Endpunkt- und Studienebene eine eingeschränkte Ergebnissicherheit festgestellt. Eine Begründung hierfür ist nicht angegeben.</p> <p><i>„Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Da für die Einschränkung der Ergebnissicherheit des Endpunkts „Abbruch wegen UEs“ durch das IQWiG keine Begründung angegeben ist, kann die Einstufung weder nachvollzogen noch im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme eingehend kommentiert werden.</p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie ARAMIS. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.</p> <p>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich aufgrund der Rücklaufquoten auf einen kurzen Beobachtungszeitraum (Auswertungen zu Woche 16) und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</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)
	Eine pauschale Einschränkung der Ergebnissicherheit trotz Vorliegen einer randomisierten kontrollierten Studie der Güteklasse 1b mit niedrigem Verzerrungspotenzial erscheint nicht sachgemäß.	
Seite 30, Zeilen 3–7	<p><u>Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Gemäß der IQWiG-Nutzenbewertung liegen für die Endpunkte „Schwerwiegende UEs (SUEs)“ und „Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)“ aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen und damit ein hohes Verzerrungspotenzial vor:</p> <p><i>„Für alle weiteren Endpunkte abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum 1. Datenschnitt als hoch bewertet. Dies ist durch unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen oder hohe bzw. unklare Anteile an fehlenden Werten begründet.“</i></p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie ARAMIS. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.</p> <p>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich aufgrund der Rücklaufquoten auf einen kurzen Beobachtungszeitraum (Auswertungen zu Woche 16) und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert.</p> <p>Die beschriebenen Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</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:</p> <p>Bei der Beurteilung der Beobachtungsdauer von Endpunkten ist zu berücksichtigen, dass die erhobenen Beobachtungen kausale Rückschlüsse auf den Effekt der Intervention erlauben sollen. Insbesondere im Bereich der Verträglichkeit besteht bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse (UEs) nach Behandlungsende mit der Studienmedikation die Gefahr, dass diese nicht auf die zu untersuchende Intervention zurückgeführt werden können. Da in der vorliegenden Indikation im Krankheitsverlauf mehrere nichtkurative Therapielinien der Standard sind, können UEs, die mehr als einen Monat nach Therapieabbruch auftreten, durch Folgetherapien verursacht sein und nicht mehr ausreichend sicher der Studienmedikation zugerechnet werden. Die Betrachtung sogenannter „<i>Treatment-Emergent</i> UEs“ während der Behandlung plus einen Zeitraum von ca. einem Monat ist bei klinischen Studien in der Onkologie daher ein allgemein übliches und anerkanntes Vorgehen. Auch die <i>European Medicines Agency</i> (EMA) hat im <i>European public assessment report</i> von Nubeqa® die <i>Treatment-Emergent</i> UEs herangezogen. (1)</p> <p>Weiterhin liegt in diesem Kontext mit den durchgeführten Ereigniszeitanalysen bei den Nebenwirkungs-Endpunkten ein adäquates Analyseverfahren zum Umgang mit unterschiedlich langen Beobachtungsdauern vor.</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>Folglich liegt für die Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ kein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlicher mittlerer Beobachtungszeiten vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial in Bezug auf die Beobachtungsdauer vor.</p>	
Seite 45, Tabelle 21, Fußnote b.	<p><u>Uneinheitlichkeit beim Hinweis auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Patienten mit einem <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2</i></u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Bei der zusammenfassenden Darstellung der Bewertung des Zusatznutzens wird die Aussage in ihrer Sicherheit auf Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschränkt:</p> <p><i>„In die Studie ARAMIS wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.“</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	Anmerkung: In der Nutzenbewertung vom 29.06.2020 zu Apalutamid (2) im gleichen Indikationsgebiet ist kein derartiger Vermerk zu finden, obwohl auch in der SPARTAN-Studie nur Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen wurden und damit der gleiche Sachverhalt vorliegt. Hier handelt es sich um eine Inkonsistenz der Bewertung des IQWiG zwischen den Verfahren.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Nubeqa. Procedure No. EMEA/H/C/004790/0000 [online]. Stand: 30.01.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 19.08.2020]. 2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 941. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A20-36 [online]. Stand: 29.06.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3634/2020-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-538.pdf [Zugriff: 20.08.2020]. 2020.

5.5 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	24.08.2020
Stellungnahme zu	Darolutamid (Nubeqa®) (2020-05-01-D-543)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Wir nehmen Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Darolutamid als Hersteller des Arzneimittels Bicalutamid medac® zur alleinigen Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko [1] [2] [3].</p>	
<p>2) Gemäß der vom G-BA genannten „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2020-05-01-D-543 Darolutamid“ [2] mit Stand November 2017 möchten wir um die Überprüfung und Gewährleistung einer aktuellen Recherche bitten. Bitte erläutern Sie, warum die Recherche bereits zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen und anschließend nicht mehr aktualisiert wurde.</p>	<p>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.</p>
<p>3) Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie mit abwartendem Vorgehen unter Beibehaltung</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der bestehenden konventionellen ADT (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten) [4].</p> <p>Der G-BA hat bereits ein Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi®) (2018-12-01-D-411) mit Beschlussfassung vom 16.05.2019 durchgeführt [5]. Der Wirkstoff ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).</p> <p>Bitte erläutern Sie ihr Vorgehen bei der Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Darolutamid.</p>	<p>Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation sehr limitiert. Es wurden weder relevante Cochrane Reviews noch relevante systematische Reviews identifiziert. Die Datenlage zur Frage, ob in der vorliegenden Therapiesituation die medikamentöse Androgendeprivation unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien überwiegend ein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der ADT empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. In der Neubewertung nach Fristablauf zu Apalutamid konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020). Hinsichtlich dieses erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. In der Nutzenbewertung zu Enzalutamid konnte kein Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 16. Mai 2019). Der Beschluss zu Enzalutamid war bis zum 15. Mai 2020 befristet. Gleichzeitig zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird daher eine</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neubewertung nach Fristablauf für den Wirkstoff Enzalutamid durchgeführt. Aus diesen Gründen werden Apalutamid und Enzalutamid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien für die vorliegende Bewertung festgelegt.</p> <p>Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Evidenz hat der G-BA zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

- [1] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Darolutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/548/>
- [2] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3713/2020-05-01_Informationen-zVT_Darolutamid_D-543.pdf
- [3] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3703/2020-05-01_Modul2_Darolutamid.pdf
- [4] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3712/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid_D-543.pdf
- [5] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko): <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/417/>

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)

Datum	24. August 2020
Stellungnahme zu	Darolutamid
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

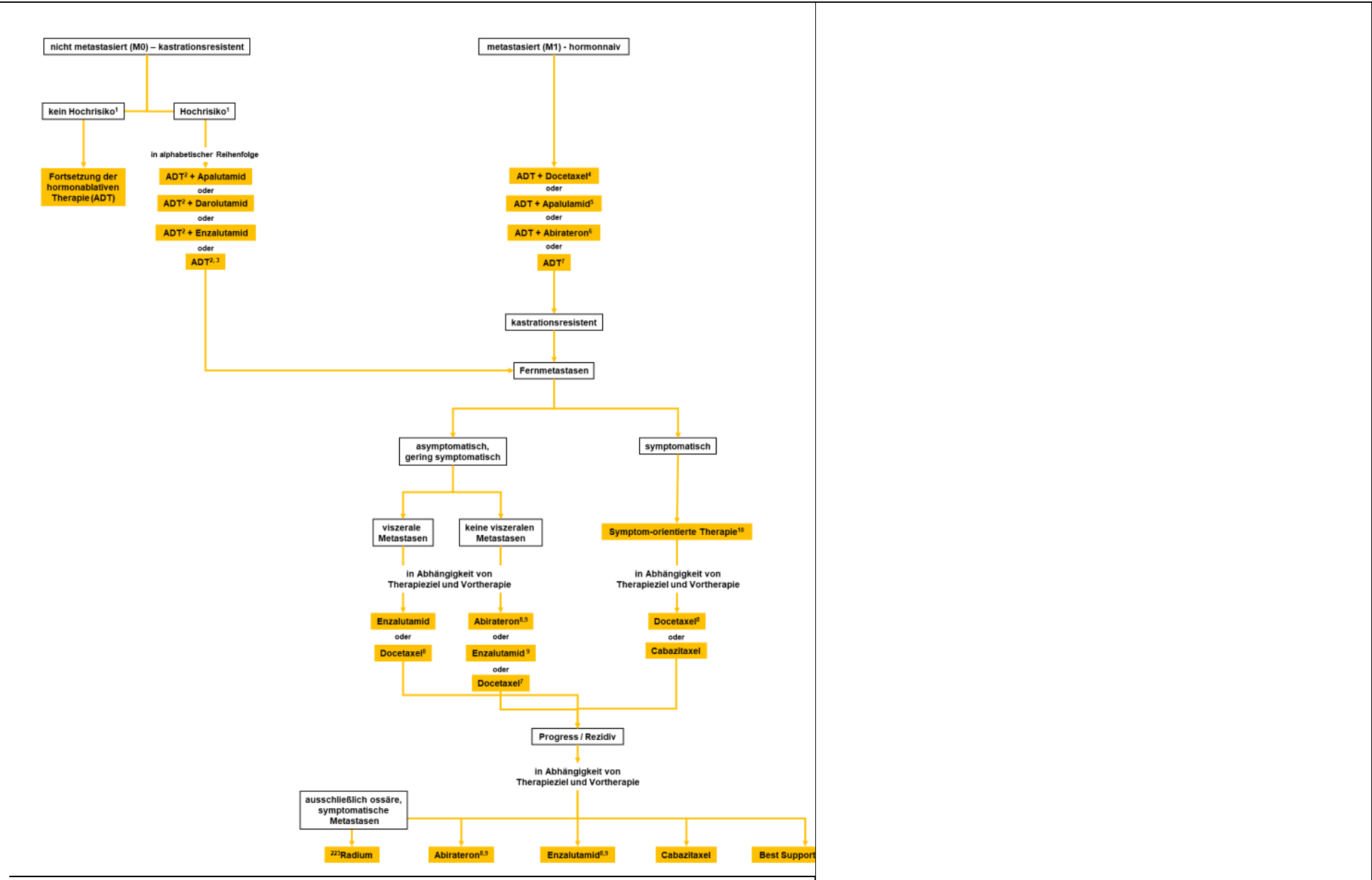
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Darolutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist das dritte Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in dieser Indikation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen auf unterschiedlichen Wegen zu identischen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien. Inzwischen sind die Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren selbst zum Standard in dieser Indikation geworden. 				G-BA		pU		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		pU		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis																		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ARAMIS, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.509 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. • Darolutamid + Androgendeprivation (ADT) führt bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate im Vergleich mit ADT zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten bildgebend nachweisbarer Metastasen, zur Verzögerung der symptomatischen Progression und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 liegt im ADT/Darolutamid-Arm bei 37,5%, im ADT/Placebo-Arm bei 30,5%. Häufiger unter Darolutamid wurden arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Rhythmusstörungen beobachtet. Allerdings berücksichtigen diese Zahlen nicht die um mehr als das Doppelte verlängerte Expositionszeit im Darolutamid-Arm. <p>Mit Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sind jetzt drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren zugelassen. In Kombination mit Androgendeprivation (ADT) bilden sie den neuen Standard bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und kurzer PSA-Verdopplungszeit.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1, 2, 3]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate;</p> <p>² ADT – hormonablative Therapie</p> <p>³ Kontraindikationen gegen Kombinationstherapien</p> <p>⁴ ECOG ≤ 1, 6 Zyklen</p> <p>⁵ ECOG ≤ 1, Therapie bis zum Progress</p> <p>⁶ ECOG ≤ 1, in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Therapie bis zum Progress</p> <p>⁷ reduzierter AZ, Kontraindikationen gegen Kombinationstherapien</p> <p>⁸ die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert</p> <p>⁹ die Sequenz Enzalutamid → Abirateron wird beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom nicht empfohlen</p> <p>¹⁰ dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen</p> <p>Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [2, 3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einem GnRH-Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiectomie <u>und</u> - PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand <u>und</u> - PSA-Wert ≥ 2 ng/ml <u>oder</u> - des radiologischen Progresses (nach Definition der Prostate Cancer Working Group) <u>und</u> - Testosteronspiegel < 50 ng/dl. 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>In den Fokus ist in den letzten Jahren die Gruppe der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf der Basis eines PSA-Anstiegs, aber ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen gerückt. Diese Patientengruppe ist heterogen.</p> <p>Frühere Studien hatten sich auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konzentriert, aber ihre Ziele nicht oder nicht in ausreichendem Maße erreicht.</p> <p>Drei aktuelle Studien haben die Wirkung von nichtsteroidalen Antiandrogenen auf den bildgebenden Nachweis von Metastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko wurde in den drei Zulassungsstudien zu Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid definiert als eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.</p>						
Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms						
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontroll e	Neue Therapie	N ¹	MFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
<p>PROSPER Hussain, 2017 [4] Sternberg, 2020 [5] Dossier</p>	<p>kastrationsresistent, M0 PSA- Verdopplungszeit ≤ 10 Monate</p>	<p>ADT⁵</p>	<p>ADT + Enzalutam id</p>	<p>140 1</p>	<p>14,7 vs 36,6⁶ 0,29⁷ p < 0,001</p>	<p>56,3 vs 67,0 0,73 p = 0,001</p>
<p>SPARTAN Smith, 2018 [6] Small, 2020 [7]</p>	<p>kastrationsresistent, M0 PSA- Verdopplungszeit ≤ 10</p>	<p>ADT⁵</p>	<p>ADT + Apalutami d</p>	<p>120 7</p>	<p>16,2 vs 40,5 0,28⁷ p < 0,001</p>	<p>59,9 vs 73,9 0,784 p = 0,0161</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier	Monate						
ARAMIS Fizazi, 2019 [8] Fizazi, 2020 [9] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA- Verdopplungszeit ≤10 Monate	ADT⁵	ADT + Darolutami d	150 9	18,4 vs 40,4 0,41⁷ p ≤ 0,001	n.e. vs n.e. 0,69 p = 0,003	
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² MFÜ – Überleben ohne bildgebend nachgewiesene Metastasen, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ ADT – Androgendeprivation; Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.v. – nicht verfügbar, ⁹ n.e. nicht erreicht; ¹⁰ radiologisches progressionsfreies Überleben;</p> <p>Diese Daten haben im Oktober 2018 zur Zulassung von Enzalutamid, im Januar 2019 zur Zulassung von Apalutamid und im März 2020 zur Zulassung von Darolutamid in dieser Indikation geführt.</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Darolutamid</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat ein beobachtendes Verhalten unter Fortsetzung der Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Leitlinien zum Zeitpunkt der Studienplanung und der ersten frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation [2, 3, 4]. Inzwischen haben sich die Androgenrezeptor-Antagonisten selbst als Standard etabliert, s. Abbildung 1.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.</p> <p>Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation sehr limitiert. Es wurden weder relevante Cochrane Reviews noch relevante systematische Reviews identifiziert. Die Datenlage zur Frage, ob in der vorliegenden Therapiesituation die medikamentöse Androgendeprivation unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien überwiegend ein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der ADT empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. In der Neubewertung nach Fristablauf zu Apalutamid konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020). Hinsichtlich dieses erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. In der Nutzenbewertung zu Enzalutamid konnte kein Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 16. Mai 2019). Der Beschluss zu Enzalutamid war bis zum 15. Mai 2020 befristet. Gleichzeitig zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird daher eine Neubewertung nach Fristablauf für den Wirkstoff Enzalutamid durchgeführt. Aus diesen Gründen werden Apalutamid und Enzalutamid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien für die vorliegende Bewertung festgelegt.</p> <p>Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Evidenz hat der G-BA zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem</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>kastrationsresistentem Prostatakarzinom das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendepression als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ARAMIS, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Das mediane Alter lag bei 73,6 Jahren. Die Datenschnitte erfolgten am 3. September 2018 und am 15. November 2019.</p> <p>Nach Abschluss der Behandlungsphase konnte die Behandlung entblindet werden. Patienten im Placebo-Arm wurde ein Wechsel in den Verum-Arm ermöglicht (Crossover, Switching). 170 Patienten (30,6%) wechselten vom Kontroll- in den Interventionsarm.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal [8] und auf dem amerikanischen Krebskongress 2020 [9] publiziert.</p>	<p>Der Nutzenbewertung von Darolutamid liegen Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ARAMIS zugrunde. Es handelt sich um eine noch laufende, internationale, multizentrische Studie, die in 36 Ländern und 409 Studienzentren durchgeführt wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von ARAMIS. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Darolutamid signifikant verlängert, HR 0,69. Der Median der Überlebenszeit war zum letzten Datenschnitt in beiden Studienarmen nicht erreicht. Durch Crossover von 31% der Patienten in den Darolutamid-Arm wird der Einfluss von Darolutamid auf die Überlebenszeit möglicherweise unterschätzt. Diese Annahme wird durch mathematische Korrekturen mittels des Rank Preserving Structure Failure Time Model (RPSFTM) und Iterative Parameter Estimation im Dossier des pU unterstützt. Beide Tests kommen zu ähnlichen Ergebnissen.</p>	<p>Das Gesamtüberleben war in der Studie ARAMIS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl zum ersten als auch zum zweiten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Darolutamid. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.</p> <p>Gleichwohl Darolutamid zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, wird das Ausmaß des Effektes von Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet. Zudem basieren die Ergebn</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>Das radiologisch erfasste, metastasenfrees Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Darolutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfrees Überlebenszeit von 40,4 vs 18,4 Monaten, Hazard Ratio 0,41. Ein Plateau ist nicht erkennbar.</p>	<p><i>Metastasenfrees Überleben (MFS)</i></p> <p>Der Endpunkt MFS war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer nach RECIST1.1-Kriterien bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase oder bis zum Tod.</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>Das MFS ist im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.</p> <p>Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie ARAMIS über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.</p> <p>Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potenziell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Darolutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert.</p> <p>Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen</p> <p>Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression wurde durch Darolutamid von 7,3 auf 33,2 Monate verlängert, Hazard Ratio 0,13.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Symptomatik / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Die Zeit bis zur Schmerzprogression war im Darolutamid-Arm signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,65 verlängert, ebenso die Zeit bis zur zytotoxischen Therapie (HR 0,43) und die Zeit bis zum symptomatischen ossären Ereignis (HR 0,43).</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen EORTC-LQL-PR25 und FACT-P sowie dem generischen Fragebogen EQ-5D-3L und der visuellen Analogskala EQ-5D VAS erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. Hier zeigten sich insgesamt wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Veränderungen zugunsten von Darolutamid fanden sich in den Skalen zur Verschlechterung der Lebensqualität, zur Schmerzintensität und zu Miktionsbeschwerden.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse wie auch prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) patientenrelevante Vorteile durch eine Behandlung mit Darolutamid. Die Effekte werden auf Basis der vorliegenden Daten der Endpunktkategorie Morbidität als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.</p> <p>Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die von den Patienten berichtet und mittels des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens FACT-P erhoben wurden. Diese zeigen eine relevante</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)
		Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Beim zweiten Datenschnitt lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 im ADT/Darolutamid-Arm bei 37,5%, im ADT/Placebo-Arm bei 30,5% [8, Dossier]. Häufiger unter Darolutamid wurden Hypertonie (AE ≥ G3: 3,1% vs. 2,2%) und koronare Herzkrankheit (AE ≥ G3: 1,7% vs. 0,4%) [8].</p> <p>Die Therapie-assoziierte Mortalität war in den beiden Studienarmen gleich (4,9 vs 4,3%). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Darolutamid-Arm bei 10,6% vs 10,1% im Placebo-Arm.</p>	Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigt sich für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die klinische Bewertung der schweren UEs bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurde gegenüber dem ersten Verfahren inhaltlich korrigiert. Der Vorschlag für einen beträchtlichen Zusatznutzen beruht jetzt vor allem auf der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten 8 Jahren grundlegend gewandelt. In Ergänzung zur Androgendeprivation wurden für das hormonsensitive, metastasierte Stadium Abirateron, Apalutamid und Docetaxel eingeführt, für das kastrationsresistente Stadium Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223. Alle neu zugelassenen Arzneimittel führen in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.</p> <p>Prostatakarzinom-Patienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronem Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lang protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [12, 13]</p> <ul style="list-style-type: none"> - kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress - Gleason Score ≥ 8 - Basis PSA-Wert >2 ng/ml - PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate. <p>Inzwischen liegen Daten großer randomisierter Studien zu drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom vor: Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid. Damit wurde formal eine neue Indikation geschaffen. Als Parameter für ein hohes</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nubeqa mit dem Wirkstoff Darolutamid.</p> <p>Darolutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) bestimmt.</p> <p>In der randomisierten, doppelblinden Studie ARAMIS wurden die Patienten entweder in den Darolutamid- oder in den Placebo-Arm randomisiert. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie beibehalten, sofern keine bilaterale Orchiektomie vorlag. Die in der Studie ARAMIS durchgeführten Untersuchungsregime werden als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.</p> <p>Die durch Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen erzielte Verbesserung im Gesamtüberleben wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung</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>Progressionsrisiko wurde in allen drei Zulassungsstudien eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate gewählt.</p> <p>Die Ergebnisse der drei Substanzen sind vergleichbar. Daten aus einem Head-to-Head-Vergleich liegen nicht vor. In allen drei Zulassungsstudien wurde der PSA-Wert rasch gesenkt und das metastasenfremie Überleben signifikant verlängert.</p> <p>Darolutamid führt zur Verlängerung des metastasenfremie Überlebens, zur Verlängerung der Zeit bis zum symptomatischen Progress und in einigen Parametern zur Verbesserung der Lebensqualität. Die Gesamtüberlebenszeit wurde durch Darolutamid signifikant verlängert, der Median wurde in beiden Studienarmen auch zum zweiten Datenschnitt nicht erreicht. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit wird durch die hohe Zahl der Crossover-Patienten nicht aufgehoben.</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 10,6% niedrig. Erhöht unter Darolutamid ist die Rate schwerer arterieller Hypertonie und die Rate koronarer Herzkrankheiten. Andere, in dieser Substanzklasse beobachtete Nebenwirkungen wie Verwirrtheit, Fallneigung, Frakturen und Hypothyreose traten nicht vermehrt auf.</p> <p>Erfreulicherweise liegt für Darolutamid eine separate Auswertung des möglichen Einflusses von Arzneimittel-Interaktionen vor [14]. Hier zeigt sich keine relevante Beeinflussung des pharmakokinetischen Profils von Darolutamid.</p>	<p>bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse wie auch prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) patientenrelevante Vorteile durch eine Behandlung mit Darolutamid. Die Effekte werden auf Basis der vorliegenden Daten der Endpunktkategorie Morbidität als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.</p> <p>Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die von den Patienten berichtet und mittels des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens FACT-P erhoben wurden. Diese zeigen eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Allein bei den spezifischen</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Androgendeprivation plus Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren sind der neue Standard beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom mit einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.</p>	<p>unerwünschten Ereignissen zeigt sich für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.</p> <p>Insgesamt zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Dem stehen keine Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Parker C, Castro E, Fizazi K et al.: Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Clinical Ann Oncol Jun 25:S0923-7534(20)39898-7, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.06.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011)
4. Hussain MR, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 378:2465-2474, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1800536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536)
5. Sternberg C, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 382:2197-2206, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2003892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003892)
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 378:1408-1418, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1715546](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546)
7. Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al.: Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 38, Issue 15 suppl, Abstract 55516, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5516
8. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019, Feb 14. DOI: [10.1056/NEJMoa1815671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671)
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Overall Survival (OS) Results of Phase III ARAMIS Study of Darolutamide (DARO) Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). JCO 38:15 (Suppl.) Abstract 5514 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5514
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
11. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
12. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 281:1591-1597, 1999. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
13. Smith MR, Kabbinar F, Saad F, et al.: Natural history of rising serum prostate specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 23: 2918-2925, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.01.529](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529)
14. Shore N, Zurth C, Fricke R et al.: Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. Target Oncol 14:527-539, 2019. DOI: [10.1007/s11523-019-00674-0](https://doi.org/10.1007/s11523-019-00674-0)

5.7 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.08.2020
Stellungnahme zu	Darolutamid (Nubeqa®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. August 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Darolutamid (Nubeqa®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Darolutamid ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus ausschließlich positiven Effekten beim Gesamtüberleben, der Krankheitssymptomatik sowie der Lebensqualität. Diese Einstufung des Zusatznutzens entspricht auch der des Herstellers im Dossier.</p>	
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Darolutamid nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,• zur Informationsbeschaffung,• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel<ul style="list-style-type: none">➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse,➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht näher begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none">• Metastatenfreies Überleben,• Progressionsfreies Überleben,• EORTC QLQ-PR25,	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Darolutamid (D-543)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2020
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Gabriel

Herr Dr. Dintsios

Frau Beinhauer

Frau Dr. Schmall

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Dach

Herr Dr. Simang

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

Herr Dr. Hatz

Herr Giersdorf

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Henk

Frau Greßmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Sindern

Herr Tran

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich gut. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben zunächst die Stellungnahmeverfahren; wir beginnen mit Darolutamid zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a. Basis unserer heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres, die Ihnen allen bekannt ist.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bayer Vital GmbH, dann die DGHO und die DGU in einer gemeinsamen Stellungnahme, MSD Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Astellas Pharma, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir führen heute wieder ein Wortprotokoll, deshalb muss ich zunächst, bevor wir in die Anhörung einsteigen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Bayer Vital, müssten da sein Frau Dr. Gabriel, Herr Dr. Dintsios, Frau Beinhauer und Frau Schmall, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die DGU Herr Professor Grimm, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Dach und Herr Dr. Simang, für Astellas Herr Dr. Hatz und Herr Giersdorf, für medac Herr Henk – fehlt –, und Frau Großmann, für Janssen-Cilag Herr Dr. Sindern und Herr Tran und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Jetzt die Frage in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie nochmals alle ganz herzlich. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Bayer? – Sie haben das Wort, Frau Dr. Gabriel, bitte schön.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Zunächst an alle auch einen Guten Morgen! – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Danke, dass es trotz technisch schwieriger Umstände gelingt, uns hier alle zusammenzubringen. Zu Beginn noch einmal kurz die Vorstellungsrunde des Teams hier: Das Team der Bayer Vital besteht aus der Medizin, heute vertreten durch die Kollegin, Frau Dr. Schmall, aus der Abteilung Market Access haben wir Frau Beinhauer hier, Herrn Dr. Dintsios und mich selbst; mein Name ist Anja Gabriel.

Wie schon gesagt, geht es heute um den Wirkstoff Darolutamid, der unter dem Handelsnamen Nubeqa zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, zugelassen wurde. Darolutamid ist ein Androgenrezeptor-Inhibitor, der selektiv die Signalkaskade unterbricht, die zum Tumorwachstum führt. Die Sicherheit des Wirkstoffes beruht unter anderem darauf, dass der Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet und keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten. Die Grundlage der Zulassung bildet die ARAMIS-Studie. Das ist eine doppelblinde randomisierte Studie an über 1.500 Patienten, die im Verhältnis zwei zu eins auf Darolutamid randomisiert wurden. Darolutamid zeigt hier eine sehr gute Wirksamkeit bei ebenso guter Verträglichkeit. Die Lebensqualität bleibt erhalten. Es handelt sich also um ein Arzneimittel mit einer sehr soliden Evidenzlage. Dementsprechend stimmen wir dem IQWiG zu, das wiederum bei seiner

Nutzenbewertung unserer Einschätzung gefolgt ist und mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat.

Lassen sie mich kurz auf die Therapiesituation, die Wirkweise und die Wirkung von Darolutamid eingehen. In welcher Lage befinden sich die Patienten? Es handelt sich um ein vergleichsweise frühes Stadium, in dem noch keine Metastasen vorliegen, es aber Anzeichen für eine drohende Metastasierung gibt. Die Patienten sind also zunächst noch relativ wenig eingeschränkt. Wenn sich jedoch Metastasen bilden, korreliert das mit Beschwerden. Vor allem sind hier oft die sehr schmerzhaften Knochenmetastasen zu nennen. Die Patienten müssen sich häufig neuen oder erneuten Untersuchungen oder belastenden Eingriffen wie zum Beispiel Operationen unterziehen. Metastasenbildung korreliert darüber hinaus leider auch mit erhöhter Sterblichkeit. Ziel im nicht-metastasierten Stadium, also im Anwendungsgebiet, muss es sein, die Metastasenbildung zu verhindern, dabei aber die Lebensqualität zu erhalten bzw. nicht durch die Therapie einzuschränken und letztlich das Überleben zu verlängern.

Was leistet hier Darolutamid? Darolutamid erfüllt all diese Ziele. Die Metastasenbildung wird signifikant verzögert. Wie das IQWiG anerkannt hat, zeigt sich ein überzeugender Überlebensvorteil. Dieser wurde schon im ersten Datenschnitt deutlich und bestätigte sich im zweiten. Bemerkenswert ist, dass im zweiten Datenschnitt eigentlich eine Verzerrung zuungunsten von Darolutamid zu erwarten gewesen wäre. Der Überlebensvorteil fiel jedoch noch deutlicher aus, sodass wir hier auf einen sehr robusten Effekt schließen können. Darüber hinaus verzögert Darolutamid bei den Patienten sowohl das Auftreten symptomatischer skelettaler Ereignisse als auch Prostatakarzinom-spezifische Verfahren sowie die Schmerzprogression. Diese Vorteile spiegeln sich auch in der Lebensqualität wider, die durch Darolutamid erhalten bleibt, in einigen Aspekten sogar signifikante Vorteile zeigt. All dies wird bei einem aufgezeigten Nebenwirkungsprofil erreicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts sowie einige Daten, die wir auf Anregung des IQWiG nachgereicht haben, konsistent mit denen des ersten. Angesichts dieser Sachlage kann ich unsere Ausführungen hier schon beenden. Wir sehen in der Gesamtschau klar bestätigt, dass für Darolutamid ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt. – Danke für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Gabriel, für diese Einführung. Ich kann jetzt für das Protokoll feststellen, dass Herr Henk von medac seit 10:04 Uhr auch zugeschaltet ist. – Erste Frage von mir an die Kliniker, Herrn Wörmann und Herrn Grimm: Wir sehen, dass bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet und die hier eingesetzten Wirkstoffe mittlerweile drei positive RCTs vorliegen. Jetzt ist die Frage: Sehen Sie für Darolutamid, bezogen auf die anderen Wirkstoffe, jetzt auch auf der Basis der vorliegenden Studien deutliche Unterschiede? Sehen Sie hier Vorteile? Wie schätzen Sie insbesondere das Nebenwirkungsprofil ein, damit wir diesen Wirkstoff vielleicht ein wenig in die anderen Behandlungsoptionen einordnen können, die sich in der letzten Zeit ergeben haben? – Wer möchte beginnen? Herr Wörmann oder Herr Grimm? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte anfangen. – Sie haben es erwähnt: Wir haben drei Präparate und einige der Präparate, die früher zugelassen waren, sind jetzt mit längeren Daten in der Neubewertung bei Ihnen. Wir hatten initial schon darauf hingewiesen, dass es grundsätzlich spannend ist, diese Gruppe der Androgenrezeptor-Antagonisten frühzeitig

einzusetzen, nicht erst in der zweiten und dritten Linie, weil potenziell eine frühe Therapie einen größeren Gewinn machen würde, hatten uns dann etwas schwergetan, weil es sich hier zwar um Patienten handelt, die eindeutig Tumor haben – denn der PSA-Anstieg ist das Kriterium, um die Kastrationsresistenz festzustellen –, wir taten uns aber schwer, zu sagen, allein aufgrund eines Laborparameters wie PSA zu sagen: Das ist ein hochwirksames Medikament, das wir jetzt schon in seinem Nutzen bewerten können. Wir hatten damals, glaube ich, sehr deutlich gesagt, dass das metastasenfremie Überleben eine Art artifizieller Zwischenpunkt ist. Nur mit der Bildgebung, die möglich ist, kann man keine Metastasen finden. Das heißt, die Patienten haben ein aktives Tumorleiden, aber keine fassbaren Metastasen, und da ist dann dieser neue Endpunkt des metastasenfremien Überlebens kreiert worden.

Jetzt sind wir in einer viel günstigeren Situation, weil es letztlich um Überlebensdaten geht. Sie fragen, was der Vergleich der Präparate ist. Erst einmal ist es für uns gut, zu sehen, dass die drei Präparate aus derselben Substanzklasse ganz ähnliche Daten geben. Die relativ größte Studie ist die ARAMIS-Studie, die anderen hatten jeweils 1.200 oder 1.400 Patienten, und es kommt erfreulicherweise in den Kontrollarmen überall eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 14 bis 18 Monaten heraus, also eine relativ geringe Schwankungsbreite, und für die neuen Präparate eine Überlebenszeit um 40 Monate, und das ist ein hochsignifikanter Unterschied.

Es kommt auch bei allen drei Präparaten heraus, dass es einen Überlebensvorteil gibt. Sie haben gerade in der Einführung gesagt, es kommt ein Überlebensvorteil heraus, obwohl es eine relativ hohe Switchrate gibt, die bei Darolutamid bei 31 Prozent liegt. Das heißt auch, dass es einen Vorteil für eine frühe Therapie gibt. Wir vergleichen im Grunde beim Switch: frühe gegen späte Therapie, und es kommt heraus, dass bei einer frühen Therapie der Überlebensvorteil besonders deutlich ist, nicht ganz unerwartet, trotzdem ist es gut, das zu zeigen. Wir hatten bei den anderen beiden Präparaten, die auch hier diskutiert wurden, schon darauf hingewiesen, dass es bestimmte Nebenwirkungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheiten gibt, die häufiger auftreten, und wir hatten darauf hingewiesen, dass es auch Präparate gibt, bei denen zum Beispiel eine Sturzneigung mit Fallneigung und Frakturen vermehrt auftritt. Hier ist nach meiner Einschätzung Darolutamid gut positioniert, und es ist vielleicht ein guter Zeitpunkt, an Herrn Grimm zu übergeben, wie Sie die Nebenwirkungen einschätzen, wenn das für Sie okay ist.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein sprachloser Urologe ist selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Woran kann es liegen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): An Jena.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie können so böse sein.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hätte jetzt fast gesagt, Jena ist schön, aber das wäre schon eine Lüge am frühen Morgen. Jedenfalls von der Autobahn aus betrachtet ist es gewöhnungsbedürftig. – So, Herr Grimm, bitte. Zur Schönheit von Jena und zu den Nebenwirkungen des in Rede stehenden Wirkstoffs.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sehe ihn nicht. Dann kann ich vielleicht kurz zusammenfassen, was wir gesagt haben, damit die Zeit genutzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie das, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Gesamtnebenwirkungsrate ist nur gering höher als im ADT-Arm, 37 gegenüber 30 Prozent. Es fällt auf, dass die Nebenwirkung Sturzneigung hier nicht aufgefallen ist. Das kann, wie eben erwähnt, vielleicht daran liegen, dass die Blut-Hirn-Schranke nicht überschritten wird. Erfreulicherweise liegt die Abbruchrate sowohl im Kontroll- als auch im Verumarm bei etwa 10 Prozent relativ niedrig für diese Patienten und ist identisch, was darauf hinweist, dass die große Mehrzahl der Nebenwirkungen, die diese Patienten erleben, durch die Androgendeprivationstherapie bedingt sind. Da gibt es eine ganze Reihe von Nebenwirkungen, Hot-Flash, Fatigue-Symptomatik, belastende Nebenwirkungen, und das wird durch Darolutamid offensichtlich nur gering gesteigert. Das ist ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Bei der Berechnung der Nebenwirkungen ist ein wenig problematisch, dass die Expositionszeit mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Dadurch werden die Nebenwirkungen bei diesem Präparat vielleicht ein wenig überschätzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich rufe noch einmal nach Jena. Herr Grimm! Herr Grimm ist irgendwie verschwunden. Dann machen wir weiter mit Frau Biester, dann Frau Bickel. – Bitte schön, Frau Biester.

Frau Biester: Guten Morgen zusammen! Ich habe eine Frage an den Hersteller, was die UE angeht; das passt gut zum Thema. Der Hersteller hat im Modul 4 präspezifizierte UE von besonderem Interesse dargestellt. Da ergaben sich für uns in der Dossierbewertung ein paar Probleme, und die haben sich jetzt auch nicht gelöst, und zwar hat der Hersteller im Modul 4 gesagt, sie seien präspezifiziert, und die meisten seien SMQs nach MedDRA. Dass sie SMQs nach MedDRA sind, zeigte er, aber das konnten wir im Modul 4 nicht lesen und welche das waren, schon gar nicht. Jetzt hat der Hersteller in seiner Stellungnahme lediglich auf Modul 5 verwiesen. Das ist in zweifacher Weise nicht hilfreich, weil es wieder nicht aufgearbeitet ist und weil Modul 5 die Frage nicht klärt.

Dort finden sich auch wieder einige Ereignisse, die erhoben wurden; wiederum mehr als die, die im Modul 4 dargestellt sind, und auch andere als im Modul 4. Zum Teil überschneidet sich das aber. Es sind welche, die in dem öffentlich verfügbaren SAP nicht vorhanden sind. Bei denen im SAP würden wir davon ausgehen, dass die präspezifiziert sind. Es geht aus Modul 5 wiederum nicht hervor, dass das MedDRA SMQs sind, vielleicht allenfalls für eine von den vielen Ereignissen, die dort erhoben wurden, die wiederum nicht präspezifiziert ist. Also, Sie sehen an meinen Ausführungen, das ist total verwirrend und es bleibt maximal unklar. Deshalb die Frage an den Hersteller, ob er da vielleicht noch ein wenig Licht ins Dunkel bringen könnte und ob das, was wir vermuten, keine MedDRA SMQs sind, sondern vielleicht Bayer-spezifische SMQs – wie auch immer. Das blieb völlig unklar, deshalb kann man diese UE nicht bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir haben jetzt für den pU Frau Beinhauer. Herr Grimm ist auch wieder da, dem würde ich danach das Wort geben, weil wir jetzt noch bei den SUE sind. Dazu war eben von Herrn Wörmann schon vorgetragen worden, aber vielleicht kann Herr Grimm das noch ergänzen. – Zunächst für den pU Frau Beinhauer.

Frau Beinhauer (Bayer Vital): Ich würde gerne die Frage von Frau Biester beantworten. Die AESIs haben wir im Dossier vollständig dargestellt. Auf die Anmerkung des IQWiG in der Nutzenbewertung haben wir hinsichtlich der Operationalisierung auf den CSR verwiesen, den wir mit der Stellungnahme als Anhang nochmals eingereicht haben. Wir hatten gehofft, dass Sie darauf Zugriff haben und dann dem CSR die Operationalisierung für die AESIs entnehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Beinhauer. – Noch einmal zurück an Frau Biester. Das beantwortet Ihre Aussage oder Ihre Feststellung oder Ihre Frage nur annähernd. Sehe ich das richtig?

Frau Biester: Noch nicht mal annähernd, genau. – Natürlich haben wir die Stellungnahme gelesen und sind Ihrem Verweis gefolgt. Wie gesagt, die Aufarbeitung wäre eigentlich die Arbeit des pU gewesen. Aber wir haben natürlich in diesen CSR hineingeschaut, und das löst sich aus den Gründen, die ich vorweg eigentlich schon beschrieben hatte, nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie noch einmal replizieren, Frau Beinhauer?

Frau Beinhauer (Bayer Vital): Ja, das kann ich gerne übernehmen. – Wir sind eigentlich davon ausgegangen, dass es ausreichen müsste, wenn wir auf den CSR verweisen, weil da alle notwendigen Operationalisierungen gelistet waren. Wir haben die AESIs im Dossier bereits dargestellt, haben gezeigt, welche Ergebnisse ein statistisch signifikantes Ergebnis hatten und haben davon die zugehörige Zusatznutzenableitung gemacht. Von daher sind wir dann in der Stellungnahme nicht mehr weiter darauf eingegangen und haben nur auf den CSR verwiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Beinhauer. – Frau Biester, das nehmen wir so zur Kenntnis.

Frau Biester: Wir nehmen es so zur Kenntnis, genau, löst sich nicht. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann würde ich jetzt einmal flott zu Herrn Grimm switchen. Herr Grimm, Sie waren eben verschwunden. Wir waren uns nicht sicher, ob es an der Technik oder an der Schönheit von Jena liegt, weil Sie vielleicht so eine kleine Besichtigungstour gemacht haben. Herr Wörmann hat schon hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile ausgeführt, wollte aber, dass Sie das vielleicht ergänzen oder vertiefen. Vielleicht können Sie uns dann noch mal darüber ins Bild setzen, danach hätte Frau Bickel das Wort. – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht vorweg: Es besteht bisher wenig praktische Erfahrung mit diesem Medikament, weil die Indikation relativ neu ist. Das Gleiche gilt für die Zulassung. Meine persönliche Wahrnehmung der Studiendaten ist: Es handelt sich zunächst einmal um

ein etwas anderes Molekül als bei den anderen beiden Substanzen in dieser Indikation. Der Claim von Bayer, der ganz am Anfang zur Sprache gekommen ist, ist, dass das Molekül weniger die Blut-Hirn-Schranke überschreitet. Das ist etwas, was wir auch beim letzten Mal im Kontext dieser Substanzen diskutiert haben, dass wir hier zum Beispiel eine erhöhte Fallneigung in einer Risikopopulation annehmen, die diese Substanzen verursacht.

Meine Lesart der Daten, wie sie auch auf Kongressen präsentiert wurde, ist, dass diese Substanz ein günstiges Nebenwirkungsprofil hat, wahrscheinlich auch in dieser Hinsicht. Bayer hat sich bemüht, auch das ist auch auf Kongressen präsentiert worden, mit anderen Untersuchungen zu untermauern, dass diese Problematik zerebraler Nebenwirkungen möglicherweise geringer ist. Wie gesagt, ich denke, aus praktischer Erfahrung kann man es nicht bestätigen. Die Lesart der Daten und das etwas andere Molekül mag darauf hindeuten, dass es hier gewisse Vorteile gibt. Das wird, denke ich, erst die Zeit zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt haben wir Frau Bickel, dann wieder Frau Biester. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Wahrscheinlich haben Sie es gerade schon beantwortet. Können Sie zum jetzigen Zeitpunkt schon sagen, ob Sie einer der drei Substanzen den Vorzug geben würden, oder sind die alle gleichrangig zu betrachten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann von meiner Seite aus sagen: Wir haben bisher keine Evidenz für Unterschiede. Es gibt keinen direkten Headset-Vergleich und keinen indirekten Vergleich. Herr Grimm hat gerade angesprochen, was wir klinisch diskutieren, auch mit der Fallneigung, aber es gibt bisher keine Evidenz für eine unterschiedliche Bewertung. Das heißt, wenn wir das jetzt völlig aus der Distanz sehen dürfen: Von uns aus sind wir völlig frei für einen Preiskrieg zugunsten der Krankenkassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Das hört sich so martialisch an. – Herr Grimm, Sie sind auch bereit zum Preiskrieg, oder?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Immer. Aber wie ich schon gesagt habe, haben wir jetzt die Situation, dass wir drei Substanzen in der praktisch identischen Indikation haben. Die Lesart mag schon so sein, dass das Darolutamid gewisse Vorteile genießt. Ob das gut belegt ist, weiß ich nicht. Es ist definitiv nicht evidenzbasiert, aber es mag schon Argumente für Darolutamid in dieser Indikation geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Biester, IQWiG, bitte.

Frau Biester: Jetzt sind gerade die Stichworte zu der Frage gefallen, die ich stellen wollte, und zwar geht die weg vom Preiskrieg, sondern hin zum Nutzen oder Zusatznutzen für die Patienten, weil alle Hersteller da sind: Sind direkt vergleichende Studien geplant? Das ist jetzt eigentlich die optimale Situation. Vielleicht an die Kliniker: Sie sind an solchen Studien auch

beteiligt? Es wäre toll, wenn wir das hätten, dann wäre das nicht mehr evidenzfrei, wie Herr Grimm gerade festgestellt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ich behaupte einmal, es sind keine direkt vergleichenden Studien geplant, aber gut. Man möge mich eines Besseren belehren, wenn jemand eine direkt vergleichende Studie kennt, die geplant ist. – Frau Schmall, bitte.

Frau Dr. Schmall (Bayer Vital): Ich hoffe, man versteht mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt ein bisschen Widerhall. – Frau Dr. Schmall, Sie müssen sich entstimmten.

Frau Dr. Schmall (Bayer Vital): Meines Wissens sind keine direkten Vergleichsstudien zwischen den drei Substanzen auf Basis einer Phase-III-Studie geplant. Was aktuell läuft oder bereits läuft, sind drei Phase-II-Studien, die in bestimmten definierten Punkten einen direkten Vergleich zwischen den Substanzen Darolutamid und Enzalutamid anstreben. Darüber hinaus wäre mir keine vergleichende Studie bekannt. – Ich hoffe, man hat mich jetzt verstanden.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Man hat es verstanden. – Kliniker, kennen Sie irgendetwas? Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, kenne ich nicht, aber man kann durchaus diskutieren, ob das wirklich die höchste Priorität ist. Erfreulicherweise haben alle drei Studien sehr ähnliche Eingangskriterien, nämlich die PSA-Verdoppelungszeit von zehn Monaten. Das ist interessant, das ist auch gut, und es ist durchaus belegt, dass das ein Risikofaktor ist. Trotzdem ist das ein artifizierlicher Parameter. Ob wirklich einer, der 55 Jahre alt ist und eine PSA-Verdoppelungszeit von elf Monaten hat, nicht auch profitieren würde, oder jemand, der über 80 ist und eine PSA-Verdoppelungszeit von 9,6 Monaten hat, das kann man diskutieren. Das heißt, man kann auch diskutieren, ob es nicht sinnvoll ist, noch näher am Patienten zu schauen, ob es andere gibt, die profitieren oder nicht profitieren, bevor man so eine große Studie zum Vergleich der drei Substanzen auflegt. Das ist eine klinische Sicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, gleiche Auffassung oder andere?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Prinzipiell ja. Mir wären jetzt auch keine weiteren Studien diesbezüglich bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Ossevorth, GKV, bitte.

Frau Ossevorth: Vielen Dank. – Ich würde ganz gern noch einmal auf den PSA-Wert eingehen, weil jetzt mehrfach diskutiert wurde, dass es eher der Laborparameter ist. Ich würde gern die Kliniker fragen. Es ist so, dass der PSA-Wert hier unverblindet erhoben wurde, und die Bildgebung hat meines Erachtens später stattgefunden. Dennoch ist aber davon auszugehen, dass aufgrund der Erhöhung des PSA-Wertes ein Therapiestrategiewechsel stattgefunden hat. Jetzt ist meine Frage, ob man das in der Praxis tatsächlich auch so machen würde und ob man nicht eher davon ausgehen kann, dass die unverblindete Erhebung des PSA-Wertes hier gegebenenfalls die Ergebnisse beeinflusst hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Ossevorth. – Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. – In der Praxis wird das so gemacht. Ich bin nicht ganz sicher, Frau Ossevorth, ob ich den Ansatz richtig verstanden habe. In der Praxis ist der PSA-Wert das, was regelmäßig kontrolliert wird, auch weil es für die Patienten der am wenigsten belastende Endpunkt ist. Ich meine, ich muss mit Ihnen nicht diskutieren, dass PET-CT vielleicht nicht in Ihrem Interesse ist, auch das PSMA-Scannen, was sicher sensitive Methoden wären, um frühzeitig Metastasen zu finden, auch im MRT. Insofern verlassen wir uns sehr auf den PSA-Wert. Von Ihnen ist ganz intensiv diskutiert worden, ob der PSA-Wert immer gut ist, nicht nur in der Früherkennung. Wir wissen aber, dass es zur Erkennung eines frühen Rezidives ein sehr sensitiver Parameter ist, der unter anderem auch in den Leitlinien sehr intensiv diskutiert wird, zum Beispiel, was das lokale Rezidiv mit dem erneut kurativen Anspruch angeht. Auch da verlassen wir uns allein auf den unverblindeten PSA-Wert und sehen, dass ein frühes lokales Rezidiv, was zum Beispiel mit Strahlentherapie noch kurativ angegangen wird, ein korrekter Parameter ist. Deshalb sehe ich nicht, warum wir hier einen anderen Wert nehmen sollten. Für mich hätte sich diese Frage so nicht als kritisch gestellt.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ossevorth, Frage beantwortet?

Frau Ossevorth: Ja, danke schön, Herr Professor Hecken. – Die Frage ist weitestgehend beantwortet. Ich habe mich nur gefragt, ob ein Therapiestrategiewechsel, also sprich, wenn man die Erhöhung des PSA-Wertes hat, ob das dann zur Folge hat, einen Therapiestrategiewechsel vorzunehmen, oder ob man erst einmal auf klinische Symptome wartet. Ich frage das vor dem Hintergrund: Es ist so, dass wir in beiden Armen einen relativ hohen Anteil an Therapieabbrüchen haben, aber der ist in dieser Studie sehr stark unterschiedlich. Das heißt, im Placeboarm haben mehr Patienten die Therapie abgebrochen. Es sind unter anderem Abbruchraten, die damit zusammenhängen, dass aufgrund des Ermessens der Prüffärzte die Therapie abgebrochen wurde.

Wir haben diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Ich habe mich einfach nur gefragt, um das zu verstehen, ob es gegebenenfalls damit zusammenhängen kann, dass die PSA-Werte bekannt waren. Das ist in der Studie nicht erhoben worden. Da lag eigentlich der Kern meiner Frage, zu erfahren: Wenn der reine PSA-Wert erhöht ist, ob man dann davon ausgehen kann, dass man Therapiestrategiewechsel vornimmt oder erst einmal noch weiter beobachtet. Das war eigentlich der Kern meiner Frage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich das beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Wörmann. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der PSA-Wert ist für die Patienten auch ein Element des mündigen Patienten-Seins. Sie können, glaube ich, in Deutschland keine Studie mehr machen, indem Sie den PSA-Wert verheimlichen. Das ist sicher auch der Grund, warum der

PSA-Wert von jungen Menschen zum Teil schon von sich aus als Früherkennungsstrategie bezahlt wird. Jeder kennt den PSA-Wert. Das heißt, wenn wir in Deutschland einen Versuch machen würden, das zu verheimlichen, würden wir keinen Patienten für so eine Studie rekrutieren können; das geht nicht mehr. Ob das immer sinnvoll ist, kann man hinterfragen, aber praktisch läuft das so. Ich glaube, ich habe in einer früheren Anhörung schon einmal gesagt: Wenn der Patient durch den erhöhten PSA-Wert nicht beunruhigt ist, dann ist es zumindest die Ehefrau, weil sie wissen, dass eine PSA-Werterhöhung Rezidiv bedeutet, progrediente Erkrankung, nicht kontrollierte Erkrankung, und das ist dann häufig ein Druck vonseiten der Patienten, die Therapie zu ändern oder ein neues Medikament einzusetzen. Insofern ist das ganz nah an der Versorgung.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Letztlich ist es so, dass wir hier die Situation haben: Die Patienten haben eigentlich nur eine PSA-Krankheit, sagt Herr Wörmann, glaube ich, immer dazu. Die werden im Verlauf kontrolliert. Bisher haben wir uns die Frage stellen müssen: Wollen wir die PSA-Krankheit, also einen Laborwert, behandeln, um etwas Schlimmeres zu verhindern, oder nicht? Das hätten wir uns mit Nebenwirkungen erkaufte. Nun haben wir hier eine neue Substanzklasse, die relativ wenig Nebenwirkungen macht. Also hat man gesagt: Okay, wir setzen das ganz früh ein und schauen im Grunde genommen, was passiert, wenn wir das PSA-getriggert später machen. Das ist doch die Konstellation, die wir hier im Grunde genommen haben, und das hat doch in mehreren Endpunkten einschließlich der Gesamtmortalität Vorteile gezeigt. Wenn wir das stattdessen mit einer Chemotherapie gemacht hätten, wäre das vielleicht anders ausgegangen, weil das eine stärkere Belastung dargestellt hätte. Also, zu ihrer Frage, ob es eine Rolle spielt, dass das unverblindet ist: Das bildet, glaube ich, die Versorgungsrealität ganz gut ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Ossevorth, hat das Ihre Frage beantwortet?

Frau Ossevorth: Ja, danke, Herr Professor Hecken, das hat die Frage sehr genau beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Tran von Janssen-Cilag. Bitte schön, Herr Tran.

Herr Tran (Janssen-Cilag): Ich wollte einen kurzen Kommentar zu dem geben, was Professor Wörmann gerade gesagt hat. Ich kann zumindest für die SPARTAN-Studie mit Apalutamid bestätigen, dass im Rahmen dieser Studie der PSA-Wert tatsächlich verblindet wurde, um damit letztendlich eine mögliche Verzerrung, wie Frau Ossevorth das angedeutet hat, bestmöglich zu reduzieren. Das heißt, die Studie SPARTAN, die auch in Deutschland durchgeführt wurde, wurde bezüglich des PSA-Wertes tatsächlich verblindet durchgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Tran. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Ehrmann von der Patientenvertretung. Bitte schön, Herr Ehrmann.

Herr Ehrmann: Wir haben jetzt drei vergleichbare Medikamente der Androgenrezeptor-Antagonisten. Da stellt sich die Frage: Sind da Wechselwirkungen im Sinne von

Kreuzresistenzen vorhanden, und heben sich die Effekte eventuell gegenseitig auf, weil das das gleiche Wirkprinzip ist? Ist damit zu rechnen, dass auch gegenüber Apalutamid oder Docetaxel diese Kreuzresistenzen fortbestehen? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ehrmann. Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht die erste Frage beantworten. – Wir haben durchaus die Diskussion, Herr Ehrmann, ob eine sequentielle Therapie mit einem anderen Präparat aus der Substanzklasse wirklich noch wirksam ist. Das ist zurzeit eine offene Frage. Vielleicht muss ich Sie ganz kurz korrigieren. Es geht nicht um Docetaxel, das wäre Chemotherapie. Es geht um die drei Präparate hier, also Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid. Es ist durchaus eine Frage, die aber bisher für uns nicht geklärt ist. Insofern fand ich die Frage vorhin wichtig, die wir immer wieder aufgeworfen haben: Schadet uns eine frühe Therapie mit einem Präparat, weil wir dann später nichts mehr in der Hand haben? Da wir aber zum Beispiel in der Zweitlinientherapie beispielsweise bei Enzalutamid nur noch eine Gesamtüberlebenszeitverlängerung von knapp vier Monaten, glaube ich, hatten, und hier einen deutlich höheren Gewinn an Gesamtüberlebenszeit haben, erscheint es mir im Moment sinnvoll, die Präparate frühzeitig einzusetzen, selbst wenn das Risiko besteht, dass sie später nicht mehr so effektiv sind. Aber beantworten können wir das erst, wenn die Sequenzstudie da ist.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich habe schon gesagt, dass sich Darolutamid chemisch etwas von den beiden anderen Substanzen unterscheidet. Ob es da Kreuzresistenzen gibt, wissen wir nicht. Aber ich denke, es ist aufgrund des gleichen Zielmoleküls, nämlich des Androgenrezeptors, davon auszugehen, dass das so ist. Wir haben noch ein weiteres Präparat, das auf die Hormonachse zielt, das ist das Abiraterone. Mittlerweile wissen wir zumindest für das metastasierte kastrationsrefraktäre, dass es hier sinnvoll ist, einen Mode-of-Action-Wechsel vorzunehmen, also zwischen einem Präparat, das auf die Hormonachse zielt wie die drei, die wir hier diskutieren plus Zytiga und einer Chemotherapie zumindest zu wechseln, und es gibt molekularbiologische Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass durch den Wechsel des Selektionsdrucks immer wieder auch Tumorzellen eine Rolle spielen können, die dann doch hormonabhängig sind. Das kann man, glaube ich, dazu sagen. Grundsätzlich halte ich es nicht für eine gute Idee, von einem Hormonpräparat auf ein anderes zu wechseln, aber in einer späteren Therapielinie, nachdem sie einen anderen Selektionsdruck ausgeübt haben, mag das noch einmal sinnvoll sein. Darüber wissen wir im Moment einfach zu wenig darüber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Ehrmann, beantwortet das Ihre Frage? – Ja. Okay. Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Rasch vom vfa, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Ich habe eine verfahrenstechnische Anmerkung: Wir haben bereits unsere Bedenken geäußert, dass die IQWiG-Bewertungen seit Mai ohne ausführliche Kommentierungen stattfinden, und auch bei dieser Bewertung hieß es, dass aufgrund der

Arbeitsbedingungen in der Coronapandemie die Bewertung ohne Verwendung der vertraulichen Daten im Modul 5 erfolgt sei. Jetzt habe ich in der Anhörung Widersprüchliches dazu gehört, dass das IQWiG schon Zugriff auf Modul 5 gehabt hat. Ich möchte daher nur anmerken, dass es für unsere Verbandsmitglieder schon sehr wichtig wäre, zu wissen, wie die aktuelle Praxis ist. Hat das IQWiG Zugriff auf Modul 5 oder nicht bzw. wann eine Rückkehr zur vollständigen Kommentierung geplant wäre. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, für diese allgemeine Feststellung. – Frau Biester.

Frau Biester: Es sind zwei Punkte, die Sie ansprechen, Herr Rasch, einmal die Kommentierung. Dazu kann ich sagen: Alles, was wir machen und was wir nicht machen, begründen wir in unserem Bericht. Das heißt, sehr viel von dem, was irgendwie widersprüchlich sein kann oder so etwas, finden Sie in unserer Dossierbewertung, wenn Sie die anschauen. Instrumente, die wir nicht heranziehen, das alles finden Sie da. Das heißt, da fehlt nichts, was nicht in einem Kommentarteil drin wäre oder was wir dort drin hätten und jetzt nicht drin haben. Wenn der Hersteller in seiner Stellungnahme Daten liefert, schauen wir uns die natürlich an. Das ist etwas ganz anderes, ob wir jetzt Zugriff auf Modul 5 während der Bewertung haben oder ob wir uns die Dinge anschauen, die uns der pU liefert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zu der Frage, wann wir wieder zum Regelbetrieb, also zur alten gewohnten Betrachtung zurückkommen, Herr Rasch, verweise ich auf die weitere Entwicklung der Pandemie und die damit einhergehenden Restriktionen, die allenthalben angemahnt sind, also kann ich im Augenblick nichts sagen. Wir sehen zwar hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss, dass wir weitestgehend wieder zur Präsenz zurückgekehrt sind. Das IQWiG entscheidet das aber in eigener Zuständigkeit. Wir haben auf die teilweisen Imponderabilien hingewiesen. Ich glaube aber, dass die Dossierbewertungen des IQWiG gleichwohl auch in der Vergangenheit mit allen Limitationen den Anforderungen eines gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens entsprochen haben und stelle das ausdrücklich auch zu Protokoll fest. Wir haben hier zwar sicherlich Abstriche gegenüber den gewohnten Umfängen, aber unterschreiten nicht die Grenze dessen, was für die Durchführung eines gesetzmäßigen Stellungnahmeverfahrens erforderlich ist. Ich sage das ausdrücklich, damit hier jetzt nicht irgendwelche Folgerungen gezogen werden, die am Ende des Tages möglicherweise zu Schwierigkeiten führen können. – Frau Biester noch einmal ergänzend.

Frau Biester: Danke, Herr Hecken, für Ihre Ergänzung. Das möchte ich auch unterstreichen. Ich möchte noch einmal auf das hinweisen, was ich vorhin gesagt habe, als ich die UE-Frage hatte. Es ist Aufgabe des Herstellers, die Daten im Modul 4 aufzubereiten, und das ist nicht nur seit Corona so, sondern das ist eine Anforderung der Modul 4-Vorlagen. Darauf möchte ich noch einmal explizit hinweisen. Das muss der pU machen, das hat er an dieser Stelle zum Beispiel nicht gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 43 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Wieder Frau Dr. Gabriel?

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Ich höre gerade, Herr Dintsios hat nicht schnell genug das X drücken können, um sich zu Wort zu melden. Deshalb würde ich ihm gerne kurz das Wort erteilen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Ich möchte gern kurz noch auf die Frage der Dokumentation der AESIs im Rahmen unserer Stellungnahme eingehen. Wir sind davon ausgegangen, so, wie es das IQWiG in seinem Dossier und den entsprechenden Bewertungen unseres Dossiers beschrieben hat, dass wir die AEs dokumentiert haben. Wir haben Sie namentlich genannt und mit unserer Stellungnahme entsprechende Daten mitgeschickt. Wir haben das so interpretiert, dass dem IQWiG nicht klar war, welche enthalten sind, und deshalb haben wir direkt auf diese Primärquellen verwiesen, die wir mit eingereicht haben, weil die tabellarisch bereits aufgearbeitet sind – in der Annahme, dass das IQWiG das ablesen wird, welche genau gemeint sind, welche gelistet sind. Vielleicht ist das auch ein wenig dem geschuldet, dass in Coronazeiten die IQWiG-Bewertungen etwas kürzer ausfallen. Uns war nicht klar, welche Detaillierungskraft vom IQWiG angestrebt ist. Aber nichtsdestotrotz: In diesen Fällen sind alle Daten enthalten, sozusagen in jedmäßiger Detaillierungsgrad. Deshalb können wir diese Kritik, die wir jetzt hören, nicht nachvollziehen. Wir sind davon ausgegangen, dass es sehr umfangreich war, also noch umfangreicher als man das vielleicht ausarbeiten würde, weil es die Primärquellen sind. Wir sind uns auch bewusst, dass bei anderen Präparaten im selben Indikationsgebiet bei den AESIs nicht unbedingt anders vorgegangen wurde. Das wollte ich noch anmerken, weil es eine Überraschung für uns ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. – Frau Biester, können Sie ein wenig präzisieren, was genau aus Ihrer Sicht fehlt? Dann könnte der pU gegebenenfalls noch bis zum Ende der Woche etwas nachliefern.

Frau Biester: Das kann ich gerne machen. – Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, was MedDRA SMQs sind und welche präspezifiziert sind. Wir haben uns das das Modul 4 angeschaut. Schaut man in den veröffentlichten SAP und in die Unterlagen, die Sie nachgeliefert haben, hat man eine Reihe unterschiedlicher und sich teils überschneidender AESIs. Welche MedDRA SMQs sind, geht auch aus den von Ihnen nachgelieferten Unterlagen nicht hervor; das fehlt nach wie vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dintsios, ist das angekommen?

Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital): Ja, das ist angekommen und wir werden natürlich versuchen, das innerhalb des Zeitraums zu lösen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt, wie gesagt, dem pU noch einmal das Wort geben. – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Ganz kurz: Ich wollte durch meine Replik nicht die Rechtssicherheit des Verfahrens infrage stellen. Mir war, wie gesagt, nicht klar: Hat das IQWiG Zugriff auf das Modul 5, ja oder nein? Das habe ich immer noch nicht verstanden. In Bezug auf die Kommentierung: Sicherlich bewertet das IQWiG viele wesentliche Sachen in der Nutzenbewertung, aber was zum Beispiel explizit fehlt, ist die Bewertung der

ausgeschlossenen Endpunkte, insbesondere der Umgang mit den unerwünschten Ereignissen. Das ist ein Punkt, den wir vermissen. Natürlich ist die IQWiG-Bewertung im Großen und Ganzen sicherlich nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Ich lege Wert darauf, dass wir fast als einziger Bereich hier trotz aller technischen Probleme unser Programm durchgezogen haben, und ich glaube, das haben wir auch ganz gut gemacht. Vor diesem Hintergrund muss man mit gewissen Unwägbarkeiten leben, aber wichtig ist mir – das haben Sie gerade unterstrichen –, dass man sich sicherlich hübschere und umfängliche Darstellungen wünschen würde, dass aber die fundamentalen Verfahrensanforderungen gewahrt sind. Das ist für mich ganz, ganz wichtig. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Teupen und dann würden wir zur Zusammenfassung kommen. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Herzlichen Dank. – Wir hätten eine ganz kurze Frage zum PSA. Es geht um die Verdoppelungsrate. Können Sie noch kurz auf die Schnelle sagen, wie der mittlere PSA-Wert bei den eingeschlossenen Patienten war? Das ist nicht so ganz zu erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Dr. Schmall, bitte.

Frau Dr. Schmall (Bayer Vital): Diesmal hoffentlich ohne Tonschwierigkeiten. – Die Spanne der eingeschlossenen PSA-Verdoppelungszeiten ging von 0,7 bis elf Monate in der ARAMIS-Studie im Darolutamidarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schmall. – Frau Teupen, okay?

Frau Teupen: War das die durchschnittliche Verdoppelungszeit oder der PSA-Wert gemessen zu Baseline, weil 0,7? Ich habe Sie jetzt falsch verstanden, Entschuldigung.

Frau Dr. Schmall (Bayer Vital): Das war die PSA-Verdoppelungszeit.

Frau Teupen: Bei Einschluss der durchschnittliche PSA-Wert.

Frau Dr. Schmall (Bayer Vital): Der lag bei Studieneinschluss bei 9 im Darolutamidarm zum Beispiel.

Frau Teupen: Danke, das war die Frage. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – So, jetzt dritter Versuch, Frau Dr. Gabriel, bitte.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Danke, dass wir diese Diskussion haben konnten. Ich würde das jetzt gern auf das Wesentliche, nämlich die Nutzenbewertung von Darolutamid, zurückführen. Wir hatten gute Diskussionen, denke ich, die die Wirksamkeit, auch das sehr gute Nebenwirkungsprofil bestätigt haben. Wir denken durchaus, dass hier eine Differenzierung vorliegt. Wir bedauern dieses Missverständnis wegen der AESIs, wir werden das nachverfolgen. Aber ich glaube, die gezeigten Daten bestätigen dieses gute Nebenwirkungsprofil durchaus, also auch schon auf Basis der gezeigten Daten. An dieser Stelle möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass auch Evidenz gezeigt werden konnte, die für den Erhalt der Lebensqualität mit signifikantem Vorteil in einzelnen Aspekten spricht. Das heißt, bei diesem extrem robusten Überlebensvorteil in Kombination mit den

Morbiditätsendpunkten und dem Erhalt oder zum Teil sogar den besseren Werten in der Lebensqualität sehen wir nach wie vor einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
– Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an die beiden Kliniker. AESIs bekommen wir noch, damit Frau Biester sich die anschauen kann. Damit können wir diese Anhörung beenden. Einen Teil der Teilnehmer sehen wir gleich wieder, dem Rest einen schönen Tag. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:50 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

Stand: November 2017

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

Darolutamid

zur Behandlung des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• operative Behandlung• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">• Beschluss vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III (Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist): Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinom.• Beschluss vom 19. Juni 2008 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind): Protonentherapie beim Prostatakarzinom.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid L02BB06 NUBEQA®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 Bicalutamid medac®	Bicalutamid medac ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko.
Flutamid L02BB01 Flutamid-biosyn®	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
Cyproteron G03HA01 Androcur®-Depot	Androcur®-Depot wird ausschließlich bei Männern angewendet. Anwendungsgebiete sind: <ul style="list-style-type: none"> - palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH - Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben oder kontraindiziert sind. - initial zur Abmilderung des Flare-Phänomens, das zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des - Serum-Testosterons hervorgerufen werden kann.
Cyproteron G03HA01 Androcur®	<ul style="list-style-type: none"> - zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird, - initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum -Testosteron hervorgerufen werden können, - zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

GnRH-Antagonisten

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

GnRH-Agonisten

Buserelin L02AE01 Profact [®]	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Goserelin L02AE03 Zoladex [®]	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Histerelin L02AE05 Vantas [®]	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.
Leuprorelin L02AE02 ELIGARD [®]	ELIGARD 22,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.
Triptorelin L01AA06 Pamorelin [®]	Pamorelin LA 3,75 mg ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none">• lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.• lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.

¹ Außer Vertrieb

Zytostatika

Estramustin
L01XX11
Estramustin-
Uropharm®

Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

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

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation kastrationsresistentes Prostatakarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 670 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

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

Abkürzungen:

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

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

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

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

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

Cochrane Reviews

Relevante Cochrane Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Systematische Reviews

Relevante systematische Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Leitlinien

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

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

(Evidenztabelle verfügbar)

GoR

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

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

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

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

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.24, 6.25 und 6.26

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

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

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

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

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

6.4.1. Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

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

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.31

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

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

Zu Empfehlung 6.41 und 6.42

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

NCCN Categories of Evidence and Consensus

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

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

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

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

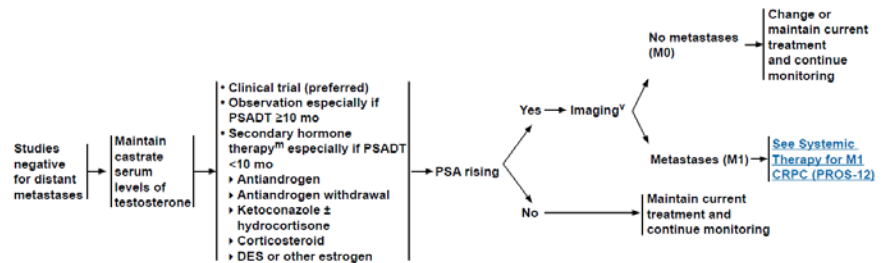
All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Methodische Hinweise

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER



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

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

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

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

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

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

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

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

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

Systemic Therapy For M1 Castration-Recurrent Disease (PROS-12 through PROS-14):

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

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

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

PROS-F
1 OF 4

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

ADT for Biochemical Failure Without Metastases

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

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

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

PROS-F
2 OF 4

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Secondary Hormone Therapy

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

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

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

PROS-F
3 OF 4

ADT for Metastatic Disease

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

- Neoadjuvant ADT for RP is strongly discouraged outside of a clinical trial.
- ADT should not be used as monotherapy in clinically localized prostate cancer.
- Giving ADT before, during, and/or after radiation prolongs survival in selected radiation-managed patients.
- Studies of short-term (4–6 mo) and long-term (2–3 y) neoadjuvant ADT all have used complete androgen blockade. Whether the addition of an antiandrogen is necessary requires further study.
- In the largest randomized trial to date using the antiandrogen bicalutamide alone at high dose (150 mg), there were indications of a delay in recurrence of disease but no improvement in survival. Longer follow-up is needed.
- In one randomized trial, immediate and continuous use of ADT in men with positive nodes following RP resulted in significantly improved overall survival compared to men who received delayed ADT. Therefore, such patients should be considered for immediate ADT.
- Many of the side effects of continuous ADT are cumulative over time on ADT.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Monitor/Surveillance

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

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

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

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

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

PROS-F
4 OF 4

CRPC without Signs of Metastasis

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

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

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

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

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

	<p>2004;22:1025-1033. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604.</p> <p>475. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPEs, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22:3705-3712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492.</p>														
<p>Mottet N et al., 2016 [10].</p> <p>EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals assess the evidence-based management of prostate cancer (PCa).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Prostate Cancer Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of urologists, radiation oncologists, medical oncologists, a radiologist, a pathologist and a patient representative. • New and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature and incorporated in all chapters of the 2016 EAU PCa Guidelines. • Specific sections of the text have been updated based on a systematic review questions prioritised by the Guidelines Panel. These reviews were performed using standard Cochrane systematic review methodology • Update <i>von 2014</i> • Suchzeitraum: bis April 24th 2015 <p>LoE und GoR</p> <p>A classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence</p> <p>Table 1: Level of evidence*</p> <table border="1" data-bbox="536 1570 1383 1895"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Type of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1a</td> <td>Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials</td> </tr> <tr> <td>1b</td> <td>Evidence obtained from at least one randomised trial</td> </tr> <tr> <td>2a</td> <td>Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation</td> </tr> <tr> <td>2b</td> <td>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Modified from Sackett, et al. (1).</p>	Level	Type of evidence	1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials	1b	Evidence obtained from at least one randomised trial	2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation	2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study	3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports	4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities
Level	Type of evidence														
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials														
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial														
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation														
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study														
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports														
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities														

Table 2: Grade of recommendation*

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

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

Sonstige methodische Hinweise

Studiencharakteristika sowie Qualitätsbeurteilung nicht gelistet.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

6.11 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

6.11.2 Definition of progressing PCa after castration

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

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

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

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

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

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

	<table border="1" data-bbox="523 192 1402 293"> <tr> <td data-bbox="523 192 1278 293">In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i></td> <td data-bbox="1278 192 1337 293">2a</td> <td data-bbox="1337 192 1402 293">A</td> </tr> </table> <p data-bbox="523 376 1402 405">6.11.11 Guidelines for cytotoxic treatment in castrate-resistant PCa</p> <table border="1" data-bbox="523 423 1402 479"> <thead> <tr> <th data-bbox="523 423 1278 452">Recommendation</th> <th data-bbox="1278 423 1337 452">LE</th> <th data-bbox="1337 423 1402 452">GR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 452 1278 479">In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.</td> <td data-bbox="1278 452 1337 479">3</td> <td data-bbox="1337 452 1402 479">B</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="523 551 1402 786"> 825. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850 826. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719 827. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411213 </p>	In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A	Recommendation	LE	GR	In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.	3	B
In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A								
Recommendation	LE	GR								
In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.	3	B								
<p data-bbox="204 801 491 954">Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2015 [1].</p> <p data-bbox="204 987 411 1016">Prostate cancer</p>	<p data-bbox="523 813 1299 920">Fragestellung/Zielsetzung: The purpose of this guideline is to describe the appropriate management and follow up strategies for prostate cancer.</p> <p data-bbox="523 949 644 978">Methodik</p> <p data-bbox="523 1005 831 1034">Grundlage der Leitlinie:</p> <p data-bbox="523 1061 1402 1211">Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in Evidenztabelle von „Knowledge Management Specialists“, informale Konsensusprozesse, kein Graduierungssystem</p> <p data-bbox="523 1238 1382 1346">Update: originally developed in January, 2005; revised in January 2009, January 2011, September 2013, and October 2014 and March 2015</p> <p data-bbox="523 1373 1382 1480">Suchzeitraum: for the 2015 update, no formal literature review conducted; for the 2014 update, the Pubmed searched from 2010 to 2014; only phase III trials evaluated for inclusion</p> <p data-bbox="523 1514 951 1543">Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p data-bbox="523 1570 1043 1599">Stage M+ Castrate Resistant Disease</p> <p data-bbox="523 1637 555 1666">...</p> <p data-bbox="523 1682 1370 1832">With regards to systemic therapy, it is important to note that chemotherapy is not indicated in patients without evidence of metastatic disease on imaging whose only have manifestation of hormone insensitive disease is a rising PSA.</p> <p data-bbox="523 1868 555 1897">...</p>									
<p data-bbox="204 1915 469 1989">Cookson MS et al., 2013 [3].</p>	<p data-bbox="523 1921 1374 2029">Fragestellung/Zielsetzung: The goal of this Guideline is to provide evidence based recommendations for the treatment of CRPC. Given that this is a</p>									

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

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

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

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

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

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

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

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Index Patient 1: Asymptomatic non-metastatic CRPC

Guideline Statement 1.

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

Discussion:

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

Guideline Statement 2.

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

Discussion:

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

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

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

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

17. Fujii Y, Kawakami S, Masuda H et al: Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. *BJU Int* 2006; 97: 1184.
18. Fujikawa K, Matsui Y, Fukuzawa S et al: Prostate-specific antigen levels and clinical response to flutamide as the second hormone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 37: 218.
19. Kojima S, Suzuki H, Akakura K et al: Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J Urol* 171: 679.
20. Miyake H, Hara I and Eto H: Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2005; 96: 791.
21. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D et al: Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer (AIPC). *J Clin Oncol* 2005; 23: 4683.
22. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S et al: Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. *Int J Urol* 2007; 14: 264.
23. Harris KA, Weinberg V, Bok RA et al: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 542.
24. Nakabayashi M, Xie W, Regan MM et al: Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 975.
25. Ngo LS, Yeo A, Wong AS et al: Efficacy of low-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer patients at the National Cancer Centre and The Cancer Institute, Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2007; 36: 811.
26. Scholtz M, Jennrich R, Strum S et al: Long-term outcome in men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. *J Urol* 2005; 173: 1947.
27. Small EJ, Baron A and Bok R: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1755.
28. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ et al: Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7099.
29. Wilkinson S and Chodak G: An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 581.
30. Attard G, Reid AHM, A'Hern R et al: Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742.

Guideline Statement 3.

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

Discussion:

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

Of the classes of agents recommended against, only denosumab

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

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

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

(6.

(7. GoR:

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

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

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

(8.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Clinical question 2.7.3

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

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

Good practice point

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

Evidence statement

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

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

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

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

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

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

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

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

Clinical question 2.7.4

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

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

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

Evidence statement

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

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

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

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

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

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

chemotherapy in men with metastatic prostate cancer.

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

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

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

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

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

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

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

Clinical question 2.7.5

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

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

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

Evidence statement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 21.06.2017

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.06.2017

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

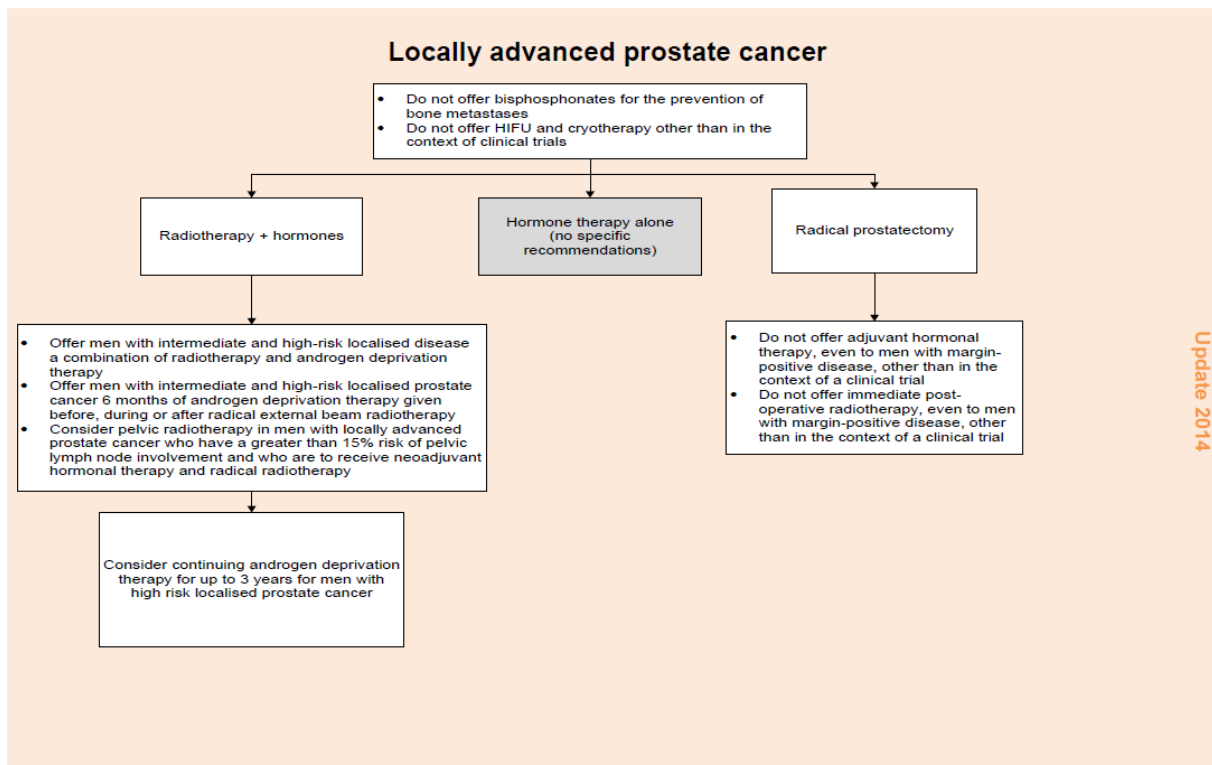
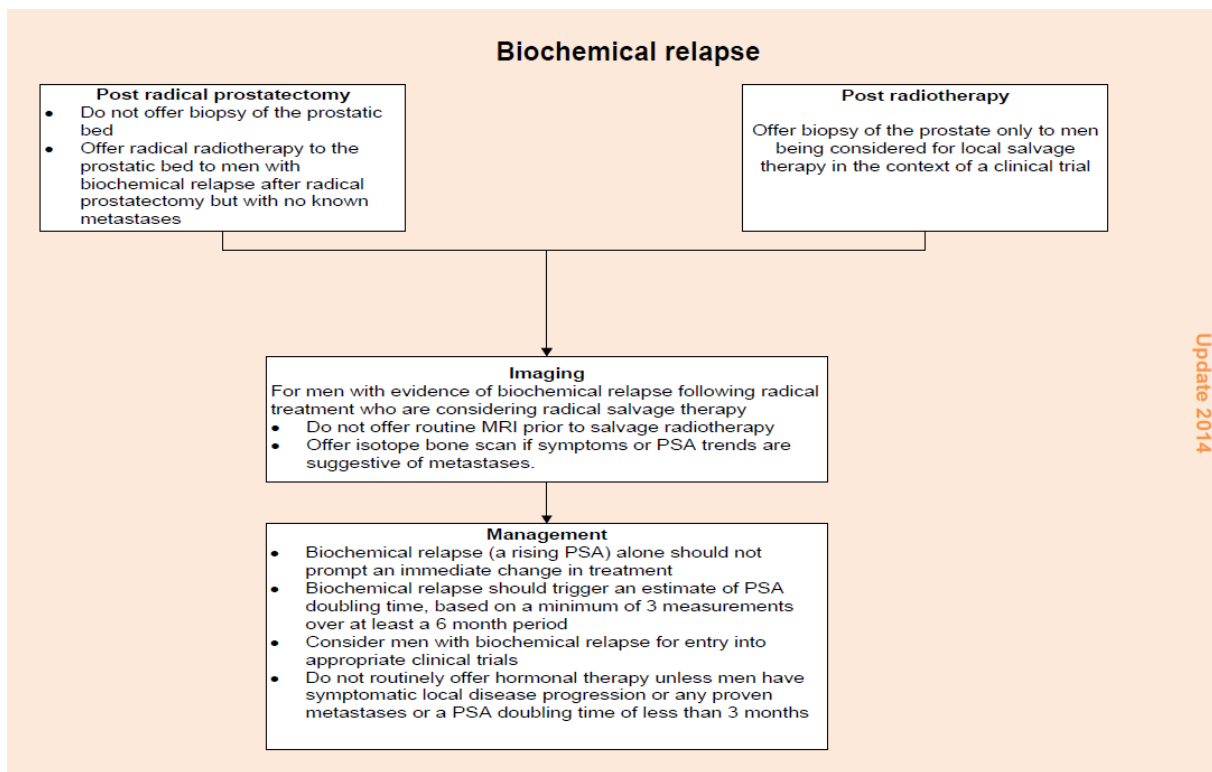
Literatur:

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

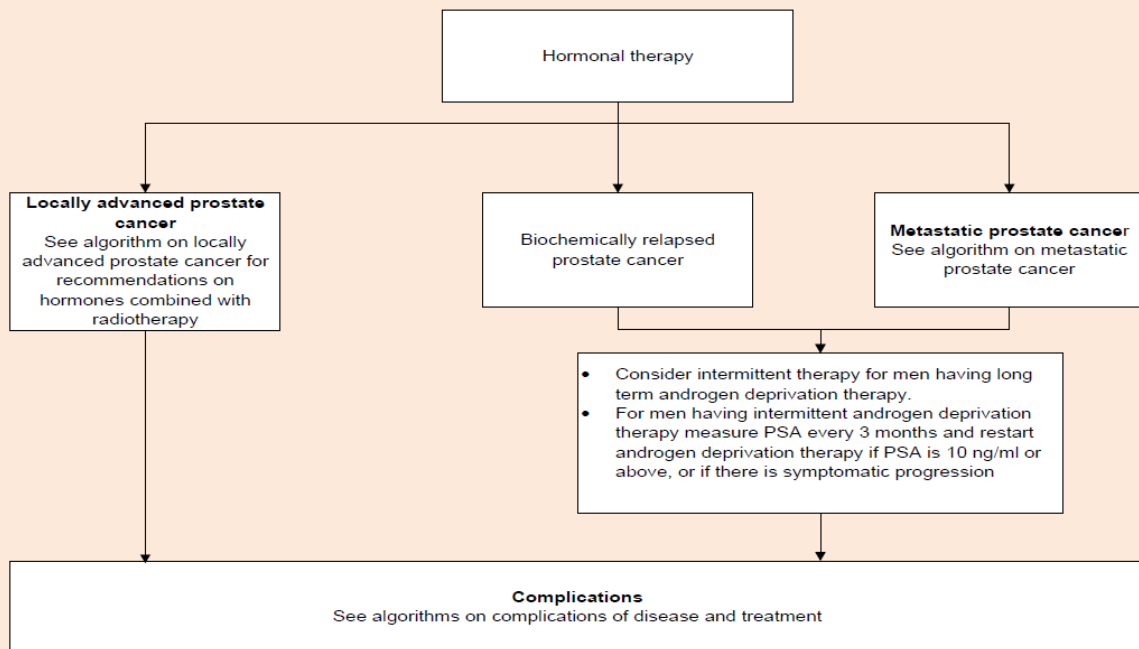
10. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Conford P, De Santis M, et al.** EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [Zugriff: 22.06.2017].
URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>.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

Anhang

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



Hormonal therapy for prostate cancer



Update 2014