

# Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Apalutamid (D-532)**

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Brauner

Herr Giersdorf

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

Herr Böhm

Herr PD Dr. Eisele

Herr Metin

Herr Dr. Sindern

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Urologen:**

Herr Dr. Rudolph

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

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich habe eine Frage, bevor wir in die allgemeine Frag- und Antwortrunde einsteigen. Im Zusammenhang mit der zVT wird in einigen Stellungnahmen insbesondere auf die Relevanz des Merkmals Tumorlast für die Therapieentscheidung hingewiesen. Wäre es den Praktikern möglich, die Bedeutung dieses Merkmals ein wenig detaillierter darzustellen? Wir haben verschiedene Hinweise darauf, dass die begleitende Anwendung von Prednison bzw. Prednisolon im Rahmen einer Docetaxel-Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet möglicherweise gewisse Veränderungen mit sich bringt. Könnte uns dazu jemand etwas sagen? Das sind zwei Fragen, die primär an die Praktiker gehen.

Ich sehe, Herr Prof. Wörmann hat sich gemeldet. Herr Wörmann, Sie haben das Wort. Ich schlage vor, dass derjenige, der redet, sein Bild anmacht, damit wir ihn sehen und hören können. Die anderen

bleiben im Finsternen, bis wir eine stabilere Internetverbindung haben. Herr Prof. Wörmann, bitte schön.

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

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

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

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

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

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

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie für Apalutamid in diesem Anwendungsgebiet umfasste Docetaxel für alle metastasierten Patienten unabhängig von der Tumorlast, sodass wir uns entschieden haben, für den indirekten Vergleich keine Auftrennung der Population in hohe und geringe Tumorlast zu machen. Unsere Subgruppenanalysen für hohe und geringe Tumorlast zeigen sowohl für die Studie TITAN als

auch für den indirekten Vergleich keine Effektmodifikation. Das heißt, wir sehen hier keine signifikanten Interaktionswerte, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hier eine ähnliche Wirkung besteht. Darüber hinaus zeigt die Studie von Clarke 2019 – das ist eine Publikation aus der Studiengruppe der STAMPEDE –, dass Docetaxel keine Interaktion zwischen niedriger und hoher Tumorlast hat.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Metin (Janssen-Cilag):** Als wir 2013 die Studie gestartet haben, waren wir vorher beim G-BA und haben bei der Planung dieser Studie eine Beratung gemacht. Wir haben uns den Komparator nennen lassen und auf dieser Basis die Studie geplant. Das ist damals ADT geworden, weil

Docetaxel die Zulassung noch nicht hatte, und es gab noch keine modernen Therapien in diesem Indikationsgebiet, sodass die Studie dann gegen ADT gelaufen ist.

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

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

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine Frage zu den ischämischen kardiovaskulären Ereignissen. Welche Bedeutung hat die unter Apalutamid beobachtete kardiale Toxizität in der Behandlungspraxis der oft älteren komorbiden Patienten? Wann im Therapieverlauf tritt sie auf? Könnten die Fachgesellschaften und die AkdÄ dazu ausführen? – Danke schön.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Witt:** Ja, vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

In der Gesamtbilanz ergibt sich daher – das ist unsere Sicht – eine klare Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens aufgrund der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Diesem Zusatznutzen stehen keine Nachteile aus anderen Nutzenkategorien entgegen. – Vielen Dank.

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

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr