

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

Datum	05.04.2018
Stellungnahme zu	Abirateronacetat (Prostatakarzinom), Nr., 605, A17-64, Version: 1.0, Stand: 13.03.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

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

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (4;5). <p>Die aktuelle Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat erfolgt in der Indikation Behandlung des neu diagnostizierten mHSPC bei erwachsenen Männern in Kombination mit ADT.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 36–37</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung ist in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Die Fragestellung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat plus Prednison oder Prednisolon und in Kombination mit einer ADT im Vergleich zur ZVT bei erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem mHSPC anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT).</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abirateronacetat</p> <table border="1" data-bbox="315 930 1263 1158"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 930 450 999">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 930 790 999">Indikation</th> <th data-bbox="790 930 1263 999">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 999 450 1158">1</td> <td data-bbox="450 999 790 1158">Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)</td> <td data-bbox="790 999 1263 1158"> <ul style="list-style-type: none"> • konventionelle Androgendeprivations- therapie (ADT)^b • ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) </td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; LHRH: luteinisierendes Hormon-freisetzendes Hormon</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> • konventionelle Androgendeprivations- therapie (ADT)^b • ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) 	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> • konventionelle Androgendeprivations- therapie (ADT)^b • ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) 						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12</p>	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur ZVT und wählt gemäß § 6 Absatz 2a AM-NutzenV hierfür die konventionelle ADT aus (Luteinisie-</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 20	<p>rendes-Hormon-freisetzendes-Hormon(LHRH)-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die ZVT des G-BA nachvollziehbar. Die derzeitige Datenlage deutet allerdings darauf hin, dass auch Docetaxel in dieser Situation eine Option wäre (11).</p> <p>Für einen Teil der Patienten kommt eine primäre Docetaxel-Chemotherapie kombiniert mit ADT infrage: Nachdem zwei RCT bei Hochrisikopatienten in Erstlinientherapie für die Kombination Docetaxel/ADT gegenüber alleiniger ADT einen relevanten und signifikanten Überlebensvorteil zeigten (12;13), wurde diese Kombination zu einer Standardtherapie für geeignete Patienten, obwohl Docetaxel bisher für die Primärtherapie des mHSPC nicht zugelassen ist. Nach einer Metaanalyse von drei RCT (CHAARTED (14), GETUG-AFU 15 (15) und STAMPEDE (16)) führt die Gabe von Docetaxel beim hormonsensitiven Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (Staging: M1) zusätzlich zur ADT zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) nach vier Jahren von 40 % auf 49 % (Hazard Ratio (HR) 0,77; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,68–0,87) (17).</p> <p>Die AkdÄ erkennt an, dass Docetaxel für die Indikation der primären Hochrisiko-Prostatakarzinome nicht zugelassen ist und somit formal als ZVT nicht möglich wäre. In einer aktuellen, allerdings noch nicht rechtskräftigen Entscheidung beschloss der G-BA jedoch, die primäre Docetaxel/ADT-Therapie im Rahmen einer verbindlichen Regelung für den Off-Label-Use von Docetaxel für Patienten mit uneingeschränktem Allgemeinzustand im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung nach § 35c Abs. 1 SGB V zu erlauben (18).</p> <p>Es gibt bisher keinen direkten Vergleich zwischen Docetaxel/ADT und Abirateronacetat/ADT. Auch waren die Ergebnisse zur Docetaxel-ADT-Kombination bei Beginn der Rekrutierung für die vorliegenden LATITUDE- und STAMPEDE-Studien noch nicht bekannt, da sie erst auf dem ASCO-Kongress 2014 vorgestellt wurden (19).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 20</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 106 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 79 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p>population der STAMPEDE-Studie vor, die gemäß der Zulassungsvoraussetzung von Abirateronacetat nur die Daten der Patienten mit neu diagnostiziertem HSPC und Fernmetastasen beinhaltet. Diese Teilpopulation umfasst 500 Patienten des Abirateronacetat-Prednison-ADT-Arms (Arm G) und 502 Patienten des ADT-Arms (Arm A) der STAMPEDE-Studie.</p> <p>Beide Studien – LATITUDE und STAMPEDE – vergleichen 1000 mg Abirateronacetat + 5 mg Prednison mit einer ADT.</p> <p>Außerdem wird vom pU eine publizierte Metaanalyse (22) berücksichtigt, die die Daten beider Studien zusammengefasst hat: die Daten aus der LATITUDE-Studie und die Daten der Subpopulation der Patienten mit Fernmetastasierung aus der STAMPEDE-Studie. Dabei werden die Ergebnisse zu den primären Endpunkten OS und PFS einbezogen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die den Einfluss UE, Alter und Krankheitsschwere auf das OS untersuchen.</p> <p>Aus Sicht des pU ist die Methodik der Metaanalyse akzeptabel. Aufgrund von fehlenden Angaben zu der verwendeten Gewichtungsmethode führt der pU im vorgelegten Dossier die neu berechneten Ergebnisse auf.</p> <p>Das IQWiG hat die Ergebnisse der LATITUDE- und der relevanten Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie in der Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Im Falle maßgeblicher Heterogenität der Ergebnisse wurde jedoch primär die LATITUDE-Studie für Aussagen zum Nutzen herangezogen, da die Patientenpopulation der LATITUDE-Studie als der Zielpopulation ähnlicher eingestuft wurde.</p>	
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Das IQWiG weist auf die unterschiedlichen Definitionen der Kriterien für „Hochrisiko“ in der LATITUDE- und der STAMPEDE-Studie hin. Aus seiner Sicht sind diese in der LATITUDE-Studie adäquater – Gleason-Score ≥ 8 im Primärtumor, ≥ 3 Knochenmetastasen und viszerale Metastasen –</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und die Ergebnisse der LATITUDE-Studie damit aussagekräftiger. In der LATITUDE-Studie wiesen bei der Randomisierung mehr Patienten einen Gleason-Score von 8–10 als in der STAMPEDE-Studie auf (98 % vs. 74 %) sowie mehr Patienten Knochenmetastasen (99 % vs. 88 %).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist diese Annahme nur bedingt nachvollziehbar: „Hochrisiko“ ist weder in der Fachinformation zu Abirateronacetat noch in der Literatur oder der aktualisierten S3-Leitlinie (Konsultationsfassung 9/2017) konkreter definiert (3). Dagegen spricht auch, dass in der LATITUDE-Studie der Gleason-Score, der Status der viszeralen Metastasen (Anzahl und Lokalisation) und die Zahl der Knochenmetastasen in den Sensitivitätsanalysen keinen Einfluss auf das OS und das PFS hatten. In der STAMPEDE-Studie hatte der Gleason-Score keinen Einfluss auf das OS und das FFS (16). Es muss aber berücksichtigt werden, dass das Patientenkollektiv der STAMPEDE-Studie weniger genau charakterisiert ist als das der LATITUDE-Studie und sich zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie (bzw. der Randomisierung) auch offenbar in einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium befand. In der LATITUDE-Studie wiesen bei der Randomisierung mehr Patienten einen Gleason-Score von 8–10 auf als in der STAMPEDE-Studie (98 % vs. 74 %) und auch mehr Patienten hatten Knochenmetastasen (99 % vs. 88 %) (16;20).</p> <p>Insgesamt erscheint aus Sicht der AkdÄ eine gepoolte Auswertung der beiden Studien (bzw. der relevanten Teilpopulationen) gerechtfertigt, soweit Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus beiden Studien vorliegen.</p> <p>Die AkdÄ bezweifelt allerdings, ob die Folgebehandlung nach Erkrankungsprogression in diesen Studien angemessen ist. In beiden Studien war die Zahl der Patienten im Kontrollarm, die bei Progression der Erkrankung eine lebensverlängernde Therapie erhielten, geringer als dies für eine optimale Therapiedurchführung zu fordern wäre. Diese Zweifel wurden bereits auch von anderen Autoren geäußert (23;24).</p> <p>In der LATITUDE-Studie erhielten 125 Patienten im Abirateronacetat-Arm</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie 246 Patienten im ADT-Kontrollarm nach Progression der Erkrankung mindestens eine der lebensverlängernden Folgetherapien (Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel, Cabazitaxel oder Radium-223). Die niedrigere Zahl im Abirateronacetat-Arm dürfte durch das längere PFS beeinflusst worden sein. Jedenfalls haben nur 69 % (246/354) der Patienten des Kontrollarms sowie 52 % im Abirateronacetat-Arm (125/239) nach Progress eine der etablierten lebensverlängernden Therapien erhalten. Berücksichtigt man alle Patienten, die die Studie abgebrochen hatten und die für eine lebensverlängernde Folgetherapie geeignet waren (314 im Abirateronacetat-Arm bzw. 469 im ADT-Arm), dann waren es nur 40 % im Abirateronacetat-Arm (125/314) beziehungsweise nur 52 % im ADT-Arm, die eine etablierte lebensverlängernde Folgetherapie erhalten haben (25). Die Rate der Patienten mit Folgetherapie ist im Abirateronacetat-Arm niedriger. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass diese Patienten mit Abirateronacetat bereits eine lebensverlängernde Folgebehandlung erhalten haben. Auch wurde bei den Patienten aus der ADT-Gruppe erst nach im Median 21,6 Monaten eine Folgetherapie eingeleitet, obwohl bereits nach im Median 7,4 Monaten eine PSA-Progression und nach im Median 14,8 Monaten eine radiographische Progression vorlag (25). Daher ist eine Unterbehandlung insbesondere im ADT-Arm der LATITUDE-Studie nicht auszuschließen. Dies macht aus Sicht der AkdÄ das Ausmaß des Überlebensvorteils – und damit auch des Zusatznutzens – von Abirateronacetat nicht sicher quantifizierbar.</p> <p>Für die Patienten der STAMPEDE-Studie wird im „Supplementary Appendix“ (Table S3) eine lebensverlängernde Folgetherapie nach Progression bei 58 % der Patienten im Kontrollarm sowie bei 53 % der Patienten im Abirateronacetat-Arm berichtet (26). Als Antwort auf die Kritik von de Bono (23) geben die Autoren aber an, dass 74 % der Patienten im ADT-Arm, die an Prostatakrebs verstorben sind, mindestens eine dieser Therapien erhalten hätten. Genauere Angaben machen die Autoren nicht und führen dies auf eine erschwerte Datensammlung zurück (27).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 63</p>	<p>Auch wenn diese Zahlen nicht direkt miteinander vergleichbar sind, da sie sich auf unterschiedliche Patientengrundgesamtheiten beziehen, ist die Angemessenheit der lebensverlängernden Folgetherapie in der STAMPEDE-Studie aus Sicht der AkdÄ zum jetzigen Zeitpunkt möglicherweise nicht gegeben oder aber zumindest nicht sicher beurteilbar.</p> <p>Die Rate der Patienten mit Folgetherapie ist auch in dieser Studie im Abirateronacetat-Arm niedriger als im Kontrollarm. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass diese Patienten mit Abirateronacetat bereits eine medikamentöse Therapie erhalten haben, für die in klinischen Studien ein Überlebensvorteil gegenüber dem Vergleichsarm gezeigt werden konnte. Des Weiteren war in der STAMPEDE-Studie im Abirateronacetat-Arm nach radiologischer Progression die Fortführung der Therapie mit Abirateronacetat erlaubt, bis auch eine PSA-Progression und eine klinische Progression auftraten.</p> <p>Die problematische Durchführung der Folgetherapie schwächt aus Sicht der AkdÄ den Effekt ab bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts OS vor allem in den Kontrollarmen, da in den Abirateronacetat-Armen bereits eine der fünf lebensverlängernden Therapien angewandt wurde. Dies macht eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der vorgelegten Daten unmöglich.</p> <p>In der LATITUDE-Studie wurden Endpunkte zur Morbidität nur bis zu 30 Tage nach Behandlungsende erfasst, Endpunkte zur Mortalität bis 12 Monate nach Behandlungsende. Aus Sicht der AkdÄ sind die Ereignisraten hierzu deshalb nur eingeschränkt interpretierbar. Für (die vom MRC initiierte und vorwiegend aus öffentlichen Geldern finanzierte) STAMPEDE-Studie lagen nicht für alle in die Bewertung eingehenden Endpunkte Daten vor. Der pU begründet dies damit, dass er sich nur auf die öffentlich publizierten Daten stützen konnte. Das IQWiG moniert – aus Sicht der AkdÄ zu Recht –, dass das nicht recht nachvollziehbar sei: „...hat der pU das Design des Abirateronvergleichs in der STAMPEDE-Studie genehmigt, sich während der Studie an Diskussionen über den Verlauf der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie beteiligt und die Studie finanziell unterstützt. Ferner war der pU an der Erstellung der Vollpublikation und zugehörigen Metaanalyse beteiligt. Es ist daher etwas unverständlich, warum der pU zur Erstellung seines Dossiers den Studienbericht für den Vergleich von Abirateron-P-ADT mit ADT oder zumindest die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten für die M1-Patientenpopulation nicht angefragt hat.“</p> <p>Der pU war durchaus in die Durchführung der STAMPEDE-Studie involviert. Dass ihm daher ein Zugriff auf weitere Daten nicht möglich gewesen sein soll, erscheint aus Sicht der AkdÄ weder plausibel noch glaubhaft.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 31 ff.</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Das IQWiG zieht für die Dossierbewertung folgende Endpunkte heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben (OS) • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische lokale Krankheitsprogression ○ skelettbezogene Ereignisse ○ Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des Fragebogens EQ-5D) ○ Schmerz (erhoben anhand des Fragebogens BPI-SF in der LATITUDE-Studie und der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der STAMPEDE-Studie) ○ Fatigue (erhoben anhand des Fragebogens Brief Fatigue Inventory [BFI] in der LATITUDE-Studie und der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der STAMPEDE-Studie) ○ weitere Endpunkte zur Symptomatik (erhoben anhand der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -PR25) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 47 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 65</p>	<ul style="list-style-type: none"> • gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Fragebogen Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate [FACT-P] und EORTC QLQ-C30) • Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ○ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ○ schwere UE (CTCAE Grad 3–4) ○ Abbruch wegen UE ○ gegebenenfalls weitere spezifische UE <p>Abweichend davon zieht der pU weitere Endpunkte insbesondere zu Morbidität und Verträglichkeit heran und beschreibt ausführlich ihre Patientenrelevanz.</p> <p>Das IQWiG schließt folgende vom pU ausgewählte Endpunkte nicht in die Bewertung ein, weil sie als nicht patientenrelevant eingestuft werden oder durch andere Endpunkte bereits ausreichend abgebildet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod (LATITUDE) bzw. Tod durch Prostatakarzinom (STAMPEDE) • FFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen, wobei ein Therapieversagen ein biochemisches Therapieversagen, eine Krankheitsprogression oder der Tod durch Prostatakarzinom sein kann (nur in der STAMPEDE-Studie erhoben) • schwere Schmerzen (Opiatgebrauch), operationalisiert als Zeit bis zum ersten Opiatgebrauch oder bis zur Erhöhung der Dosis oder Einnahmehäufigkeit einer bestehenden Opiattherapie für mindestens drei Wochen (oral) oder sieben Tage (parenteral) (nur in der LATITUDE-Studie erhoben) • Gesamtrate UE 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE, die zum Tod führen • Gesamtrate UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen • Gesamtrate UE, die zur Hospitalisierung führen <p>Bezüglich der Auswahl der spezifischen UE weicht das IQWiG von der Auswahl des pU ab. Das IQWiG wählt die spezifischen UE aus anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Des Weiteren werden auch spezifische UE berücksichtigt, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.</p> <p>Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu. Allerdings ist aus Sicht der AkdÄ die klinische Relevanz der ausgewählten spezifischen UE wie Hypokaliämie und Anstieg der Transaminasen nicht nachvollziehbar.</p>																									
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 65 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 116 ff.</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben <table border="1" data-bbox="315 1074 1263 1393"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>169 (28,3)</td> <td>602</td> <td>237 (39,4)</td> <td>0,62 (0,51–0,76) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td>500</td> <td>150 (30,0)</td> <td>502</td> <td>218 (56,0)</td> <td>0,61 (0,49–0,75) p = 0,001</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,62 (0,53–0,71) p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	169 (28,3)	602	237 (39,4)	0,62 (0,51–0,76) p < 0,001	STAMPEDE	500	150 (30,0)	502	218 (56,0)	0,61 (0,49–0,75) p = 0,001	Gesamt					0,62 (0,53–0,71) p < 0,001	
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																					
LATITUDE	597	169 (28,3)	602	237 (39,4)	0,62 (0,51–0,76) p < 0,001																					
STAMPEDE	500	150 (30,0)	502	218 (56,0)	0,61 (0,49–0,75) p = 0,001																					
Gesamt					0,62 (0,53–0,71) p < 0,001																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Die mediane Überlebenszeit wurde unter Abirateronacetat in beiden Studien nicht erreicht (LATITUDE: Kontrollarm 34,7 Monate; STAMPEDE: Kontrollarm 48 Monate). Todesfälle ereigneten sich in den Kontrollarmen numerisch häufiger (LATITUDE: 28,3 % vs. 30,0 %; STAMPEDE: 39,4 % vs. 56,0 %).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ symptomatische lokale Krankheitsprogression <table border="1" data-bbox="315 679 1265 853"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>33 (5,5)</td> <td>602</td> <td>37 (6,1)</td> <td>0,67 (0,42–1,08) p = 0,101</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">nicht erhoben</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt) (eine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität nicht möglich) <table border="1" data-bbox="315 1074 1265 1289"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>98 (16,4)</td> <td>602</td> <td>125 (20,8)</td> <td>0,70 (0,54–0,92) p = 0,009</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td>500</td> <td>102 (20,4)</td> <td>502</td> <td>184 (36,7)</td> <td>0,45 (0,36–0,58)</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	33 (5,5)	602	37 (6,1)	0,67 (0,42–1,08) p = 0,101	STAMPEDE	nicht erhoben					Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	98 (16,4)	602	125 (20,8)	0,70 (0,54–0,92) p = 0,009	STAMPEDE	500	102 (20,4)	502	184 (36,7)	0,45 (0,36–0,58)	
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																	
LATITUDE	597	33 (5,5)	602	37 (6,1)	0,67 (0,42–1,08) p = 0,101																																	
STAMPEDE	nicht erhoben																																					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																	
LATITUDE	597	98 (16,4)	602	125 (20,8)	0,70 (0,54–0,92) p = 0,009																																	
STAMPEDE	500	102 (20,4)	502	184 (36,7)	0,45 (0,36–0,58)																																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																								
	<p>Die einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts skelettbezogene Ereignisse in der LATITUDE-Studie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>klinische oder pathologische Frakturen</td> <td>597</td> <td>28 (4,7)</td> <td>602</td> <td>25 (4,2)</td> <td>1,19 (0,67–2,11) p = 0,545</td> </tr> <tr> <td>Rückenmarks-kompression</td> <td>597</td> <td>22 (3,7)</td> <td>602</td> <td>24 (4,0)</td> <td>0,84 (0,47–1,50) p = 0,562</td> </tr> <tr> <td>palliative Be-strahlung am Knochen</td> <td>597</td> <td>67 (11,2)</td> <td>602</td> <td>99 (16,4)</td> <td>0,60 (0,44–0,82) p = 0,001</td> </tr> <tr> <td>chirurgische Eingriffe am Knochen</td> <td>597</td> <td>4 (0,7)</td> <td>602</td> <td>5 (0,8)</td> <td>0,74 (0,2–2,77) p = 0,656</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p> <p>○ Gesundheitszustand</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte</td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>365 (61,1)</td> <td>602</td> <td>405 (67,3)</td> <td>0,81 (0,7–0,94) p = 0,004</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>365 (61,1)</td> <td>602</td> <td>405 (67,3)</td> <td>0,81 (0,7–0,94) p = 0,004</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p>	Endpunkt	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	klinische oder pathologische Frakturen	597	28 (4,7)	602	25 (4,2)	1,19 (0,67–2,11) p = 0,545	Rückenmarks-kompression	597	22 (3,7)	602	24 (4,0)	0,84 (0,47–1,50) p = 0,562	palliative Be-strahlung am Knochen	597	67 (11,2)	602	99 (16,4)	0,60 (0,44–0,82) p = 0,001	chirurgische Eingriffe am Knochen	597	4 (0,7)	602	5 (0,8)	0,74 (0,2–2,77) p = 0,656	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte						LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004	STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004	STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					
Endpunkt	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																																																					
klinische oder pathologische Frakturen	597	28 (4,7)	602	25 (4,2)	1,19 (0,67–2,11) p = 0,545																																																																					
Rückenmarks-kompression	597	22 (3,7)	602	24 (4,0)	0,84 (0,47–1,50) p = 0,562																																																																					
palliative Be-strahlung am Knochen	597	67 (11,2)	602	99 (16,4)	0,60 (0,44–0,82) p = 0,001																																																																					
chirurgische Eingriffe am Knochen	597	4 (0,7)	602	5 (0,8)	0,74 (0,2–2,77) p = 0,656																																																																					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																																																					
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte																																																																										
LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004																																																																					
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																																									
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte																																																																										
LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004																																																																					
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																																									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																
	<p>○ Schmerz</p> <table border="1" data-bbox="315 443 1263 879"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>365 (61,1)</td> <td>602</td> <td>405 (67,3)</td> <td>0,81 (0,7–0,94) p = 0,004</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td colspan="6">AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	<i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</i>						LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004	STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					<i>Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)</i>						LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben					STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall						
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																													
<i>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</i>																																																		
LATITUDE	597	365 (61,1)	602	405 (67,3)	0,81 (0,7–0,94) p = 0,004																																													
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																	
<i>Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)</i>																																																		
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben																																																	
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																	
AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall																																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<p>○ Fatigue</p> <table border="1" data-bbox="315 443 1265 1206"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)</th> <th>n</th> <th>ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Mittelwertdifferenz (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><i>Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td colspan="5">keine verwertbaren Daten</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>562</td> <td>–0,25 (0,07)</td> <td>574</td> <td>0,09 (0,07)</td> <td>–0,34 (–0,52; –0,15) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4a-f)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>562</td> <td>–0,12 (0,06)</td> <td>574</td> <td>0,16 (0,06)</td> <td>–0,28 (–0,43; –0,12) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> <tr> <td colspan="6">AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall</td> </tr> </tbody> </table> <p>○ Weitere Endpunkte zur Symptomatik: LATITUDE-Studie: Endpunkt nicht erhoben. STAMPEDE-Studie: Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet.</p>	Studie	n	AA + P + ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)	n	ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)	AA+ P + ADT vs. ADT Mittelwertdifferenz (95 % CI)	<i>Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)</i>						LATITUDE	keine verwertbaren Daten					STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)</i>						LATITUDE	562	–0,25 (0,07)	574	0,09 (0,07)	–0,34 (–0,52; –0,15) p < 0,001	STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4a-f)</i>						LATITUDE	562	–0,12 (0,06)	574	0,16 (0,06)	–0,28 (–0,43; –0,12) p < 0,001	STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</i>						LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben					STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall						
Studie	n	AA + P + ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)	n	ADT Änderung zum Daten- schnitt Mittel- wert (SD)	AA+ P + ADT vs. ADT Mittelwertdifferenz (95 % CI)																																																																																	
<i>Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)</i>																																																																																						
LATITUDE	keine verwertbaren Daten																																																																																					
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																					
<i>Stärkste Fatigue (BFI Item 3)</i>																																																																																						
LATITUDE	562	–0,25 (0,07)	574	0,09 (0,07)	–0,34 (–0,52; –0,15) p < 0,001																																																																																	
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																					
<i>Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4a-f)</i>																																																																																						
LATITUDE	562	–0,12 (0,06)	574	0,16 (0,06)	–0,28 (–0,43; –0,12) p < 0,001																																																																																	
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																					
<i>Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)</i>																																																																																						
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																																					
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																																																					
AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall																																																																																						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
	<ul style="list-style-type: none"> gesundheitsbezogene Lebensqualität <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Studie</th> <th style="width: 10%;">n</th> <th style="width: 20%;">AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th style="width: 10%;">n</th> <th style="width: 10%;">ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th style="width: 30%;">AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="6">LATITUDE</td> </tr> <tr> <td>Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</td> <td>597</td> <td>347 (58,1)</td> <td>602</td> <td>369 (61,3)</td> <td>0,85 (0,74–0,99) p = 0,035</td> </tr> <tr> <td>PCS, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte</td> <td>597</td> <td>375 (62,8)</td> <td>602</td> <td>404 (67,1)</td> <td>0,81 (0,70–0,93) p = 0,003</td> </tr> <tr> <td>physisches Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte</td> <td>597</td> <td>343 (57,5)</td> <td>602</td> <td>385 (64,0)</td> <td>0,75 (0,65–0,87) p < 0,001</td> </tr> <tr> <td>soziales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte</td> <td>597</td> <td>394 (66,0)</td> <td>602</td> <td>376 (62,5)</td> <td>1,06 (0,92–0,94) p = 0,394</td> </tr> <tr> <td>emotionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte</td> <td>597</td> <td>325 (54,4)</td> <td>602</td> <td>323 (53,7)</td> <td>0,92 (0,79–1,08) p = 0,311</td> </tr> <tr> <td>funktionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte</td> <td>597</td> <td>385 (64,5)</td> <td>602</td> <td>393 (65,8)</td> <td>0,89 (0,78–1,03) p = 0,117</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</i></td> </tr> <tr> <td>LATITUDE</td> <td colspan="5">Endpunkt nicht erhoben</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)</i>						LATITUDE						Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	597	347 (58,1)	602	369 (61,3)	0,85 (0,74–0,99) p = 0,035	PCS, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	375 (62,8)	602	404 (67,1)	0,81 (0,70–0,93) p = 0,003	physisches Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	343 (57,5)	602	385 (64,0)	0,75 (0,65–0,87) p < 0,001	soziales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	394 (66,0)	602	376 (62,5)	1,06 (0,92–0,94) p = 0,394	emotionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	325 (54,4)	602	323 (53,7)	0,92 (0,79–1,08) p = 0,311	funktionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	385 (64,5)	602	393 (65,8)	0,89 (0,78–1,03) p = 0,117	STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben					<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</i>						LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben					STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																																																											
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)</i>																																																																																
LATITUDE																																																																																
Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	597	347 (58,1)	602	369 (61,3)	0,85 (0,74–0,99) p = 0,035																																																																											
PCS, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	375 (62,8)	602	404 (67,1)	0,81 (0,70–0,93) p = 0,003																																																																											
physisches Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	343 (57,5)	602	385 (64,0)	0,75 (0,65–0,87) p < 0,001																																																																											
soziales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	394 (66,0)	602	376 (62,5)	1,06 (0,92–0,94) p = 0,394																																																																											
emotionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	325 (54,4)	602	323 (53,7)	0,92 (0,79–1,08) p = 0,311																																																																											
funktionales Wohlbefinden, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	385 (64,5)	602	393 (65,8)	0,89 (0,78–1,03) p = 0,117																																																																											
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																															
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</i>																																																																																
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben																																																																															
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet																																																																															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 12</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 36–37</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen <p>In der STAMPEDE-Studie finden sich keine Angaben zu SUE und Abbruch wegen UE. In der LATITUDE-Studie wurden Endpunkte zu UE nur bis zu 30 Tage nach Behandlungsende erfasst. Daher sind Ereignisraten hierzu aus Sicht der AkdÄ nur eingeschränkt interpretierbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ SUE <table border="1" data-bbox="315 703 1267 879"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>165 (27,6)</td> <td>602</td> <td>146 (24,3)</td> <td>0,85 (0,68–1,07) p = 0,169</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">keine Angaben</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ schwere UE (CTCAE Grad 3–4) <table border="1" data-bbox="315 1054 1267 1230"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>n</th> <th>AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>n</th> <th>ADT* Patienten mit Ereignis (%)</th> <th>AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATITUDE</td> <td>597</td> <td>374 (62,6)</td> <td>602</td> <td>287 (47,7)</td> <td>1,26 (1,08–1,48) p = 0,003</td> </tr> <tr> <td>STAMPEDE</td> <td colspan="5">keine Angaben</td> </tr> </tbody> </table> <p>AA: Abirateronacetat; P: Prednison; ADT: Androgendeprivationstherapie; *LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateronacetat + Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT; CI: Konfidenzintervall</p>	Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	165 (27,6)	602	146 (24,3)	0,85 (0,68–1,07) p = 0,169	STAMPEDE	keine Angaben					Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)	LATITUDE	597	374 (62,6)	602	287 (47,7)	1,26 (1,08–1,48) p = 0,003	STAMPEDE	keine Angaben					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																	
LATITUDE	597	165 (27,6)	602	146 (24,3)	0,85 (0,68–1,07) p = 0,169																																	
STAMPEDE	keine Angaben																																					
Studie	n	AA + P + ADT Patienten mit Ereignis (%)	n	ADT* Patienten mit Ereignis (%)	AA+ P + ADT vs. ADT Hazard Ratio (95 % CI)																																	
LATITUDE	597	374 (62,6)	602	287 (47,7)	1,26 (1,08–1,48) p = 0,003																																	
STAMPEDE	keine Angaben																																					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Beim metastasierten Prostatakarzinom gilt heute die ADT als Basistherapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung und wird deshalb kontinuierlich verabreicht. Zusätzlich stehen weitere medikamentöse (Abirateron, Enzalutamid, Docetaxel, Cabazitaxel) bzw. nuklearmedizinische (Radium-223-dichlorid) Therapien zur Kombination mit der ADT zur Verfügung). Die Patienten werden in der Regel bei behandlungsbedürftiger Progression ihrer Erkrankung sequenziell mit diesen Therapieoptionen behandelt. Hierdurch kann oft eine langfristige Krankheits- und Symptomkontrolle erreicht werden (24). Eine alleinige ADT trotz klinischer Progression bei Hochrisikopatienten weiterzuführen, ist aus Sicht der AkdÄ nur bei klinisch eindeutigen Kontraindikationen gegen eine Kombinationsbehandlung akzeptabel. Für die Patienten im ADT-Arm sahen die LATITUDE- und die STAMPEDE-Studienprotokolle aber keine obligate Therapieeskalation vor – sei es mit Abirateronacetat, mit Enzalutamid oder mit Docetaxel – und die Entscheidung darüber wurde den behandelnden Ärzten freigestellt. In der LATITUDE-Studie wurde ein Crossover erst einen Monat nach letzter Rekrutierung „erlaubt“ („...trial be unblinded to allow crossover ...“) (20).</p> <p>In den LATITUDE- und der STAMPEDE-Studien haben die Patienten im Abirateronacetat-Arm bereits eine zusätzliche Therapie erhalten. Inwieweit dieser frühe Einsatz eine Lebensverlängerung bewirkt, kann nur sicher beurteilt werden, wenn die Patienten im Kontrollarm bei Progression umgehend eine der o. g. lebensverlängernden Therapien erhielten. Dies ist zumindest in der LATITUDE-Studie nicht angemessen erfolgt und in der STAMPEDE-Studie besteht diesbezüglich erhebliche Unsicherheit.</p> <p>Ein Zusatznutzen für Abirateronacetat lässt sich mit ausreichender Sicherheit ableiten. Dafür spricht, dass die beiden in die Betrachtung aufgenommenen RCT zu ähnlichen Ergebnissen führen, obwohl in der Durchführung erhebliche Unterschiede bestanden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Verbesserung des Gesamtüberlebens in beiden Studien überschätzt wurde, da in beiden Studien die Daten zu den Folgetherapien bei Progression unvollständig sind. Es ist definitiv aber davon auszugehen, dass angesichts heutiger Therapiestandards zu wenige Patienten unmittelbar bei behandlungsbedürftiger Progression eine wirksame Zweitlinientherapie mit nachgewiesener lebensverlängernder Wirksamkeit erhalten haben. Der Vorteil für den Endpunkt OS bei einer derartigen, dem medizinischen Standard entsprechenden Nutzung der Therapieoptionen für die Zweitlinientherapie wäre vermutlich kleiner ausgefallen. Die Verbesserung einiger anderer patientenrelevanter Endpunkte stützt zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen, ist aber klinisch aus Sicht der AkdÄ eher als gering einzuschätzen. Die in beiden Studien im experimentellen Arm beobachteten zusätzlichen SUE sind als nicht schwerwiegend einzustufen.</p> <p>Eine weitere wichtige Einschränkung für die klinische Praxis besteht darin, dass für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom in Hochrisikosituation – zumindest für Patienten in gutem körperlichem Zustand – die alleinige ADT nicht mehr den anerkannten Standard in der Erstlinientherapie darstellt, sondern ADT in Kombination mit Docetaxel als relevante Alternative diskutiert werden muss (3;11).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein Beleg aufgrund der fast identischen (HR 0,62 und 0,61) Mortalitätsreduktion und der zumindest ähnlichen (HR 0,70 und 0,45) Reduktion symptomatischer Skelett ereignisse in beiden Studien (LATITUDE und STAMPEDE).</p> <p>Das IQWiG sieht für den Endpunkt „Reduktion der Skelett ereignisse“ keinen Beleg, sondern nur einen Hinweis für einen Zusatznutzen. Als Grund dafür wird die Erfassung der Skelett ereignisse bis zu nur 30 Tage nach Behandlungsende in der LATITUDE-Studie (fortlaufend in der STAMPEDE-Studie) angegeben, die eine Ergebnisunsicherheit bedingen. Die deutlichere Reduktion der Skelett ereignisse in der STAMPEDE-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016:
http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, Stand: November 2016.
2. Statistisches Bundesamt: die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html;jsessionid=2588714B14976882826CD8F58CD64FFA.InternetLive2>. Letzter Zugriff: 26. März 2018.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Konsultationsfassung - Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms:
<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/III/043-022OL.html> AWMF-Register-Nummer: 043/022OL. Version 0.5.0 (Konsultationsfassung), Stand: September 2017.
4. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Zytiga® 250 mg Tabletten". Stand: November 2017.
5. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Zytiga® 500 mg Filmtabletten". Stand: November 2017.
6. European Medicines Agency (EMA): Zytiga® - Abirateron: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf (letzter Zugriff: 26. März 2018). EMA/CHMP/542871/2011. Stand: 21. Juli 2011.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1911/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_TrG.pdf (letzter Zugriff: 26. März 2018). 29. März 2012.
8. European Medicines Agency (EMA): Zytiga® - Abiraterone - summary of opinion (post authorisation):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002321/WC500134841.pdf (letzter Zugriff: 26. März 2018). EMA/CHMP/697344/2012. London, 15. November 2012.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, 4. Juli 2013.
10. European Medicines Agency (EMA): Zytiga® - Abiraterone - Scientific conclusions and grounds recommending the variation to the terms of the marketing authorisation: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_

[Scientific Conclusion/human/002321/WC500162130.pdf](#) (letzter Zugriff: 26. März 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002321/PSUV/0017, EMA/124390/2014. London, 21. November 2013.

11. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L et al.: Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3189-3197.
12. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.
13. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
14. Francini E, Yip S, Ahmed S et al.: Clinical outcomes of first-line abiraterone acetate or enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer after androgen deprivation therapy + docetaxel or ADT alone for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017.
15. Lavaud P, Gravis G, Foulon S et al.: Anticancer activity and tolerance of treatments received beyond progression in men treated upfront with androgen deprivation therapy with or without docetaxel for metastatic castration-naive prostate cancer in the GETUG-AFU 15 phase 3 trial. *Eur Urol* 2017.
16. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 338-351.
17. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM et al.: Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17: 243-256.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf (letzter Zugriff: 26. März 2018). Berlin, 16. März 2018.
19. <https://www.medscape.com/viewarticle/826018>. . Letzter Zugriff: 26. März 2018.
20. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-360.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00268476>. Letzter Zugriff: 26. März 2018.
22. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL et al.: Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 88-101.
23. de Bono J, Eisenberger M, Sartor O: Abiraterone in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1694-1695.
24. Sartor O, de Bono JS: Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 645-657.

25. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer - supplementary appendix. N Engl J Med 2017; 377: 352-360.
26. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy - supplementary appendix. N Engl J Med 2017; 377: 338-351.
27. James ND, Spears MR, Sydes MR: Abiraterone in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2017; 377: 1696-1697.