

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Apalutamid (Erleada®)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. August 2020  
von 10:00 Uhr bis 10:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Giersdorf

Frau Zoelch

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

Frau Beinhauer

Frau Dr. Schmall

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Frosien

Frau Kerßenboom

Herr Dr. Sindern

Herr Tran

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Frau Greßmann

Herr Henk

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

Frau Dr. Dach

Herr Dr. Simang

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Nach kleineren Startschwierigkeiten hoffen wir, dass es jetzt klappt. – Anhörungsverfahren Apalutamid, erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, das ist Janssen-Cilag GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Astellas Pharma GmbH, Bayer Vital GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, MSD Sharp & Dohme und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Janssen-Cilag sind Herr Frosien, Frau Kerßenboom, Herr Dr. Sindern und Herr Tran da, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Grimm, für Astellas Herr Giersdorf und Frau Zoelch, für Bayer Vital GmbH Frau Beinhauer und Frau Dr. Schmall, für medac Frau Großmann und Herr Henk, für MSD Frau Dr. Dach und Herr Dr. Simang und für den vfa die Herren Doktor Rasch und Werner. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht relevanten Punkte darzustellen. Wer macht das? Ich nehme an, Herr Dr. Sindern? – Herr Sindern, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Das mache ich gerne. Ich hoffe, man kann mich hören. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Möglichkeit zu einleitenden Worten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hören nichts, Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich versuche es noch einmal. Meine Kollegen sagen, dass sie mich über den Kopfhörer hören, sodass ich meine, dass man mich eigentlich hören müsste. Geht es jetzt besser? – Kann man mich hören? – Dann versuche ich es noch einmal ganz langsam.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mit der kurzen Befristung des Beschlusses vom letzten Jahr haben wir die Chance erhalten, schnell Klarheit herzustellen. Das betrifft insbesondere die Klarheit bezüglich des Überlebensvorteils sowie der Aussagesicherheit der vorgelegten Daten; das sind die beiden Punkte, auf die ich eingehen möchte. Doch zuvor stelle ich meine Kollegin und die Kollegen vor, die heute mit mir dabei sind. Hauptverantwortlich für das Nutzendossier war wie bereits im letzten Jahr Herr Markus Frosien. Er wurde für die methodischen Fragen von Frau Ronja Kerßenboom unterstützt, beide aus der Abteilung Marktzugang. Für die medizinischen Fragen ist erneut Herr Nguyen Tran aus dem medizinischen Fachbereich verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang von Janssen.

In dem beauftragten Datenschnitt zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil unter Apalutamid mit einem Hazard Ratio von 0,77. Der Unterschied ist klar und eindeutig, und er ist aufgrund des Cross-overs eher unterschätzt; denn die Patienten im Kontrollarm wechseln zu einer wirksamen Therapie, sodass eine Verzerrung nur zuungunsten von Apalutamid besteht. Im finalen Datenschnitt, der nach Dossiereinreichung vorlag und mittlerweile publiziert wurde, beträgt der mediane Überlebensvorteil 14 Monate. Der nun gesicherte und im Ausmaß beträchtliche Überlebensvorteil ist ein wesentlicher

Unterschied im Vergleich zur primären Analyse. Der zweite wesentliche Unterschied besteht darin, dass mit dem beauftragten Datenschnitt die Aussagesicherheit zum Zusatznutzen deutlich erhöht wird. Die Erhöhung der Aussagesicherheit ergibt sich aus der Konsistenz über alle Datenschnitte und der größeren Anzahl an Ereignissen, worauf ich zuerst eingehen möchte.

Für die Bewertung der Aussagesicherheit war im letzten Jahr zudem die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext relevant, worauf ich danach zu sprechen komme. Zunächst zur Konsistenz und der größeren Anzahl an Ereignissen: Über alle Endpunkte ergibt sich eine hohe Übereinstimmung des beauftragten Datenschnitts mit den vorherigen beiden Datenschnitten. Das gilt wie gesagt auch für den nach Dossierabfassung erfolgten finalen Datenschnitt. Der Zusatznutzen von Apalutamid beruht neben dem Überlebensvorteil auch auf der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression. Das Hazard Ratio beträgt im beauftragten Datenschnitt 0,58 und ist ebenfalls konsistent mit den anderen Datenschnitten. Im Vergleich zur primären Analyse, die Grundlage des vorherigen Beschlusses war, beruht das Ergebnis für diesen Endpunkt nun aber auf insgesamt fast doppelt so vielen Ereignissen. Daher ist hier von einer deutlich erhöhten Aussagesicherheit auszugehen.

Für die anderen beiden Endpunktkategorien, also Lebensqualität und Verträglichkeit, ergeben sich durch den beauftragten Datenschnitt keine abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur primären Analyse. So sind die Effektschätzer und Konfidenzintervalle für die schweren UE, die SUE und Therapieabbrüche wegen UE über alle Datenschnitte sehr ähnlich, sodass sich in der Kategorie Nebenwirkungen keine Änderung zum Stand von vor einem Jahr ergibt.

Für die Bewertung war im letzten Jahr auch eine Frage zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext relevant. Die Diskussion ergibt sich aus der Frage, ob die Patienten auf dem Weg zur Kastrationsresistenz entsprechend der Versorgungsrealität in Deutschland behandelt wurden. Konkret geht es um den Beginn mit einer ADT im nicht metastasierten hormonsensitiven Setting. In der Versorgungsrealität in Deutschland ist die ADT nach der palliativen Indikationsstellung oder der Ablehnung bzw. Kontraindikation einer kurativen Therapie eine häufig und vielfach gewählte Therapie. Wann genau mit der ADT begonnen werden soll, ist eine immer wieder individuell zu klärende Frage, für die viele Kriterien Beachtung finden.

So werden für die patientenindividuelle Entscheidung neben der PSA-Verdoppelungszeit auch die verbleibende Lebenserwartung, der Patientenwunsch und weitere Risikofaktoren wie der Gleason-Score herangezogen. Diese Versorgungsrealität in Deutschland entspricht auch dem Vorgehen in anderen Ländern und internationalen Leitlinien. So sind auch die Patienten in der Studie SPARTAN angemessen vorbehandelt, und insofern lassen sich die Ergebnisse der Studie eindeutig und zu Recht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Diese Versorgungsrealität entspricht auch der S3-Leitlinie. So besteht für die Einleitung einer ADT bei Ablehnung einer kurativen Therapie oder abwartenden Haltung eine hohe Evidenz. Es scheint insbesondere ein Kriterium zu sein, das in der S3-Leitlinie genannt wird, über das gegebenenfalls zu sprechen ist, und das ist das Kriterium für die Einleitung einer ADT bei Auftreten von Symptomen aufgrund lokaler Progression oder bei einer PSA-Verdoppelungszeit von unter drei Monaten. Dieses Kriterium beruht nur auf Evidenz von Grad IV, und es scheint für die reale Versorgung von geringer Relevanz zu sein.

Daher lassen sich aus unserer Sicht die Ergebnisse der Studie SPARTAN sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Aus diesem Grund sowie aufgrund der Reife der Daten und der Konsistenz zwischen den Datenschnitten ist aus unserer Sicht die Aussagesicherheit mit einem Hinweis einzustufen. Aufgrund des deutlichen Überlebensvorteils und der Verzögerung von progressionsbedingten Schmerzen und Komplikationen, denen keine Nachteile in Lebensqualität oder Ver-

träglichkeit entgegenstehen, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen, sehen wir daher insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Ich knüpfe an an das, was Sie gesagt haben, was auch in der Dossierbewertung des IQWiG erörtert worden ist. Vielleicht die erste Frage an die Kliniker: Wie beurteilen Sie die Auswirkung des Cross-overs von 19 Prozent der Patienten aus dem Kontrollarm der Studie zum neuen Datenschnitt, bezogen auf die Aussagesicherheit des Ergebnisses zum Gesamtüberleben? Kann man hier eine Aussage treffen, die das, was Herr Sindern bzw. das IQWiG dazu ausgeführt haben, vielleicht aus Sicht der Fachgesellschaften noch einmal ein wenig beleuchten? – Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen an alle. Es ist ein langer onkologischer Tag heute. – Wir haben uns beim ersten Verfahren zu Apalutamid mit den Urologen ziemlich viele Gedanken darüber gemacht, was der sinnvolle Endpunkt ist. Wir haben damals diskutiert, ob diese neu kreierte Endpunktkategorie „metastasenfreies Überleben“ wirklich ausreichend ist. Wir haben diskutiert, metastasenfreies Überleben bedeutet, dass aggressivere Therapien später eingeschaltet und gebraucht werden. Letztlich haben wir aber gesagt, die Kurven sind nicht ausreichend bewertbar, was das Überleben angeht, und wir haben damals schon gesehen, dass erst nach circa 18 Monaten Beobachtungszeit Überlebenskurven auseinandergehen. Jetzt ist das sehr überzeugend. Es passt ein wenig zu dem, was wir in den letzten Monaten zum Beispiel beim Mammakarzinom diskutiert haben. Wenn ein PFS mit Werten von unter 0,5 so deutlich positiv ist – hier waren es 0,4 oder 0,3 –, dann ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass es sich in einen Überlebensvorteil umsetzt. Die Frage, die Sie jetzt haben, ist: Kann man die Überlebensdaten so werten? Erst einmal: Ja. Sie sind überzeugend, es ist ein signifikanter Unterschied. Für uns ist ganz wichtig: Wir reden hier nicht alleine über Apalutamid, sondern über einen Klasseneffekt. Wir haben inzwischen auch die Daten für Enzalutamid und Darolutamid gesehen. Diese Klasse von Androgenrezeptor-Antagonisten ist imstande, bei der Überlebenszeit einen signifikanten Unterschied zu machen; und das kommt in allen Verfahren so heraus.

Wenn wir jetzt die Cross-over-Rate mit dem vergleichen, was wir hier schon diskutiert haben, und zwar schon am Anfang beim Nierenzellkarzinompräparat, Sorafenib, Sunitinib, später Axitinib, da gab es Cross-over-Raten von 50 bis 80 Prozent. Da liegen wir hier deutlich niedriger. 19 Prozent ist nicht sehr hoch. Deshalb glaube ich, dass die Beeinflussung der Gesamtüberlebenszeit durch diesen Cross-over-Effekt nicht sehr ausgeprägt ist. Ich sehe aber – und das ist, glaube ich, in den Auswertungen sehr korrekt gemacht worden –, die Verfahren oder Methoden kommen alle zu demselben Ergebnis, dass der Überlebensvorteil ein wenig deutlicher wird, wenn man das Cross-over mit einrechnet. Das heißt, unsere Schlussfolgerung ist: Die Studie ist so nutzbar, wie sie ist, und der Effekt für das Überleben kann noch etwas besser werden, wenn man das Cross-over mit einrechnet. Aber insgesamt kommt jetzt nach ausreichend langer Beobachtungszeit ein Überlebensvorteil für dieses Präparat heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Vielleicht ergänzend noch Herr Grimm. Er hat schon geschrieben: „Stimme vollumfänglich zu, keine Ergänzungen.“

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das können wir dann so protokollieren. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auch auf den Punkt Cross-over eingehen. 20 Prozent sind natürlich – da haben Sie Recht, Herr Wörmann – weniger als 50 Prozent. Trotzdem ist es aus unserer Sicht schon ein relevanter Anteil, der dann die Therapiewechsel, bevor es zur Metastasierung kommt – – Den signifikanten Unterschied sehen wir natürlich auch. Den haben wir auch nicht infrage gestellt. Die

Frage ist: Ist die Richtung der Verzerrung eindeutig? Da sind wir anderer Meinung. In einer Situation, in der man tatsächlich nur eine Folgetherapie hat oder es nach dem Cross-over eigentlich nicht mehr zur Folgetherapie kommt, kann man unter der Annahme, da ist ein Effekt, sagen: Der ist unterschätzt. Wir haben hier aber eine deutlich kompliziertere Situation, weil die Patienten nach Metastasierung und so in weitere Folgetherapien kommen und auch wirksame Folgetherapien, die zur Verfügung stehen wie Abirateron etc. In der Situation wird es deutlich komplizierter, sodass man die Richtung der Verzerrung nicht unbedingt einschätzen kann. Das ist das, was wir in der Bewertung gemacht haben: Wir haben das Verzerrungspotenzial hoch gemacht und angenommen, die Richtung der Verzerrung ist nicht eindeutig. So kam es dazu, dass wir den Anhaltspunkt angesetzt haben.

Das kommt für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ eigentlich genauso zur Geltung. Nur ist es hier so, dass wir schon aus der Erstbewertung den signifikanten Effekt gesehen haben und sehen konnten: Hier haben wir einen ergebnissicheren Anker, einen, der nicht durch Cross-over in dem Sinne „verschmutzt“ ist, sage ich einmal. Deshalb konnte man hier den Hinweis ableiten. Aber beim Gesamtüberleben ist das aus unserer Sicht eine andere Situation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Dazu meldet sich Herr Frosien von Janssen-Cilag. Bitte schön, Herr Frosien.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte noch zwei Punkte nennen. Das eine ist: Wir haben die Daten zum Gesamtüberleben über alle Datenschnitte – aber hier besonders bewertungsrelevant für den dritten Datenschnitt – auf der Basis der ITT-Population konservativ berechnet. Dadurch kann die Verzerrung nur zuungunsten von Apalutamid sein, sofern man davon ausgeht, dass hier ein Überlebensvorteil besteht. Dementsprechend ist aus unserer Sicht ganz eindeutig, dass die Verzerrung nur zuungunsten von Apalutamid bestehen kann und dadurch keine Rechtfertigung für eine Abstufung der Aussagewahrscheinlichkeit durch den Hinweis auf Anhaltspunkt zu sehen ist.

Zum Zweiten möchte ich noch auf das Thema Folgetherapien eingehen, das Sie angesprochen haben. Wenn man die Patienten im Placeboarm, der bei der Bewertung des Overall Survivals besonders wichtig ist, berücksichtigt, für die eine Folgetherapie indiziert und dokumentiert sein kann, dann liegt die Quote für eine systemische lebensverlängernde Folgetherapie im Placeboarm bei über 95 Prozent. Es kann also auch in diesem Kontext nicht davon gesprochen werden, dass ein relevanter Anteil an Patienten keine adäquate Folgetherapie und damit eine lebensverlängernde Folgetherapie erhalten hat. Auch das ist ein eindeutiges Zeichen dafür, dass die Therapie mit Apalutamid einen eindeutigen Überlebensvorteil nachweist, der nur zuungunsten von Apalutamid verzerrt sein kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Frosien. – Dazu Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nicht, dass Sie mich falsch verstehen, es geht nicht darum, dass wir sagen, dem Patienten sind Folgetherapien vorenthalten worden, aber natürlich ist die Zeit bis zur Folgetherapie gegebenenfalls durch Zeit bis zu einer wirksamen Folgetherapie im metastasierten Stadium, gegebenenfalls durch die Gabe von Apalutamid im Placeboarm verzögert. Es gibt ein – vielleicht erinnere ich nochmals daran – Generalauftragsprojekt, ein Arbeitsdossier, das wir vor zwei Jahren veröffentlicht haben, in dem beschrieben ist, in welchen verschiedenen Situationen auch die ITT-Auswertung unter Cross-over in alle Richtungen verzerrt sein kann und das nicht so eindeutig ist, wie Sie das gerade darstellen. Da helfen auch nicht die anderen Auswertungen, die für Cross-over adjustieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Frosien noch mal.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Ich kann nicht nachvollziehen, wie Sie davon ausgehen können, dass es insbesondere im Placeboarm zu einer Verzögerung der Folgetherapie kommt. In der Studie SPARTAN sollten die Patienten bis zur Progression, zur Toxizität oder bis zu einer symptomatischen Progression in beiden Armen behandelt werden. In dem Moment, in dem beispielsweise im Placeboarm eine Progression, das heißt eine Fernmetastasierung oder eine symptomatische Progression, die einer Folgetherapie bedurfte, aufgetreten ist, sah das Protokoll keinerlei Einschränkungen vor, eine Folgetherapie zu starten, geschweige denn zu verzögern. Ganz im Gegenteil: Das Protokoll der Studie SPARTAN war so aufgebaut, dass potenzielle Hürden für eine Folgetherapie abgebaut werden können, indem im Protokollamendment 3 zulasten des Studiensponsors Ärzten die Möglichkeit angeboten wurde, Abirateron als Folgetherapie einzusetzen, sofern die medizinische Indikation für diese Therapie vorliegt. Das heißt, auch eine Verzögerung des Starts einer Folgetherapie, die von der Versorgungsrealität abweichend ist, kann hier nicht gesehen werden, und es gibt keinerlei Hinweise darauf, sodass auch dieses Verzerrungspotenzial aus unserer Sicht nicht besteht und es dementsprechend – ich kann es nur noch mal betonen – bei den 19 Prozent Cross-over nur in eine eindeutige Richtung der Verzerrung gehen kann, und zwar zuungunsten der Intervention.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Frosien, für diese Erläuterungen. – Ich schaue jetzt in die Runde: Wer hat Fragen? – Herr Jantschak, bitte und dann Frau Ossevorth.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung geschrieben, dass sich die deutsche Versorgungsrealität weniger an der deutschen S3-Leitlinie orientiere, sondern mehr an europäischen Empfehlungen und dass es deshalb keine Gründe gebe, die Repräsentativität des Studienkollektivs der SPARTAN-Studie für den deutschen Versorgungskontext infrage zu stellen. Der pU hat das zu Beginn der Anhörung auch angesprochen. Können Sie die Aussage bestätigen? Ich frage das vor dem Hintergrund, dass im Erstverfahren die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext von einigen Stellungnehmern kritisch diskutiert wurde.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich wollte ich nur eine kurze Überleitung machen, und zwar gleichzeitig als Einführung. Wir haben in der vorletzten Woche die S3-Leitlinie Steuerkommission für das Prostatakarzinom wieder einberufen. Herr Grimm ist jetzt als neuer Stellvertreter und eigentlich designierter neuer Vorsitzender der S3-Leitlinienkommission bestimmt worden. Insofern ist das eine gute Gelegenheit, dass er sein Programm für die nächsten Jahre präsentiert.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich kann nicht erkennen, dass es in der Empfehlung große Unterschiede zwischen dem deutschen und dem europäischen Kontext gibt. Mir ist nicht ganz klar, worauf sich das konkret bezieht. Ich meine, in der Situation in 0-CRPC sind wir ja relativ individuell. Meistens orientiert man sich am PSA-Anstieg, dass eine Folgetherapie gegeben wird. Mir wäre jetzt nicht bewusst, dass es hier große Unterschiede zwischen der deutschen und der europäischen Empfehlung gebe. Vielleicht können Sie das noch einmal spezifizieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, vielleicht noch mal zur Spezifikation, dann Herr Vervölgyi dazu, und dann würde ich Herrn Grimm wieder das Wort geben. Dann ist Frau Ossevorth auf der Rednerliste. – Bitte schön, Herr Jantschak, dann Herr Vervölgyi, Herr Grimm, Frau Ossevorth.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich würde Herrn Vervölgyi den Vortritt geben, weil die Passage, die ich zitiert habe, aus der Dossierbewertung stammt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur klarstellen, dass diese Passage in unserer Dossierbewertung eigentlich eine reine Wiedergabe dessen ist, was der Hersteller geschrieben hat, also quasi die Argumente des Herstellers wiedergibt. Vielleicht müsste sich dann die Firma Janssen dazu äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann schieben wir es weiter. Wer möchte für Janssen? – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ich habe das schon in den einleitenden Worten dargestellt. Ich denke, dass das hier zwei Dinge sind. Zum einen: Ich glaube, es gibt keinen Zweifel, dass es die Population, die Labelpopulation so gibt und dass das eine Hochrisikopopulation ist. Das ist nicht der Teil, sondern die Frage ist, ob die Patienten auf dem Weg zur Kastrationsresistenz adäquat behandelt worden sind. Ich meine, dass es keinen Unterschied – das hat Herr Professor Grimm eben gesagt – zwischen europäischen Leitlinien, der deutschen Versorgungsrealität und durchaus auch der S3-Leitlinie gibt, vielleicht mit diesem einen Punkt, der, glaube ich, im letzten Jahr für Verwirrung gesorgt hat. Das war die schnelle PSA-Verdoppelungszeit von unter drei Monaten bzw. Einleiten einer ADT bei Symptom. Wenn ich das in den Mittelpunkt stelle, entsteht vielleicht ein Widerspruch. Wenn man das aber nicht macht, sondern sich anschaut, welche Kriterien tatsächlich eine Rolle spielen, nämlich PSA-Verdoppelungszeit insgesamt, die verbleibende Lebenserwartung, Patientenwunsch, aber auch Risikofaktoren wie der Gleason-Score, dann ergibt sich hier kein Widerspruch zwischen dem, was in Europa oder in anderen Teilen der Welt und dem, was in Deutschland gemacht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Tran, dann Herr Grimm.

**Herr Tran (Janssen-Cilag):** Tatsächlich möchte ich noch einen Kommentar zu den Ausführungen von Herrn Dr. Sindern ergänzen. Wir wollten mit der Aussage, die Herr Vervölgyi erwähnt hat, in dem Dossier darauf hinweisen, dass die strikte Empfehlung in der S3-Leitlinie mit der PSA-Verdoppelungszeit unter drei Monaten durch die Leitlinie der europäischen urologischen Fachgesellschaft dahin gehend auf bis zu zwölf Monate erweitert ist, und dass man diesen Umstand bei der Berücksichtigung der Versorgungsrealität in Betracht ziehen muss. Das ist, glaube ich, in diesem Kontext zu verstehen, dass wir nicht die Aussage treffen wollten, die Ärzte folgen mehr den internationalen Leitlinien als den deutschen, sondern dass die internationalen Leitlinien hinzugenommen werden, um letztendlich diese doch leicht schwammige und nicht auf starker evidenzbasierter Empfehlung beruhende PSA-Verdoppelungszeit von drei Monaten ausgeweitet wird. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung, Herr Tran. – Jetzt noch mal Herr Grimm. Gibt es dem etwas hinzuzufügen?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, die PSA-Verdoppelungszeit ist hier durch das Studiendesign festgelegt gewesen. Von daher ist, glaube ich, die Diskussion, ob drei oder zwölf Monate der richtige Weg sind – Die drei Monate stammen aus einer größeren retrospektiven Analyse, die zeigt, dass die Patienten dann ein sehr hohes Progressions- und auch Versterberisiko haben, aber ich glaube, die Verdoppelungszeit hier, die das Risiko definiert, war im Studienprotokoll festgelegt. Von daher ist die Diskussion, glaube ich, akademisch.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Noch einmal Herr Tran dazu, dann Frau Ossevorth.

**Herr Tran (Janssen-Cilag):** Ich wollte an dieser Stelle ganz klar festhalten, dass wir in der Diskussion vorher in dem Setting des nicht metastasierten hormonsensitiven Bereiches diskutiert haben und das, was Herr Professor Grimm jetzt dargelegt hat, entspricht vollkommen der Tatsache, dass es für das Indikationsfeld der SPARTAN, nämlich das nicht metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom gilt. Das heißt, wir müssen diese beiden Indikationen scharf voneinander trennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Tran. – Herr Jantschak hat geschrieben, der Punkt sei für die KBV geklärt. – Dann Frau Ossevorth, bitte.

**Frau Ossevorth:** Wir hatten im Prinzip dieselbe Frage, die wir an die Fachgesellschaften stellen wollten. Es war die AkdÄ, die das letzte Mal, glaube ich, sowohl in der Anhörung als auch in der Stellungnahme dazu geschrieben hat, dass es im Grunde genommen keine Informationen gibt. Die liegen uns nach wie vor nicht vor. Ich wollte noch mal erwähnen, dass diese Informationen hinsichtlich der Indikationsstellung für den Einsatz der ADT nach wie vor nicht vorliegen. Das wollte ich kurz klarstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ossevorth. – Jetzt habe ich Herrn Frosien.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Ich möchte in diesem Kontext darauf aufmerksam machen, dass die Studie SPARTAN die Ein- und Ausschlusskriterien selbstverständlich wie üblich im onkologischen Setting auf das relevante Indikationsgebiet eingeschränkt hat, das heißt, Ein- und Ausschlusskriterien, um gemäß Labelpatienten mit Hochrisiko nicht metastasierten und jetzt wichtig: kastrationsresistenten Prostatakarzinom einzuschließen. Inwieweit die Indikationsstellung für die Therapie davor in einem Protokoll dargestellt werden kann, von einem Indikationssetting, was die Studie überhaupt nicht evaluiert, das ist mir nicht ganz klar. Dementsprechend: Die Ein- und Ausschlusskriterien können schlichtweg nur so designt werden, dass sichergestellt wird, dass die Labelpopulation im bewertungsrelevanten Indikationsgebiet abgedeckt wird. Ich glaube, hier ist es eindeutig, hier gibt es keine Diskussion, dass die Studie SPARTAN das genau so darstellt. Es ist festzustellen, dass die Indikationsstellung für das nicht metastasierte hormonsensitive Setting in der Studie SPARTAN durch die Ein- und Ausschlusskriterien schlichtweg nicht dargestellt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Frosien. – Herr Wörmann dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, es ist nicht so kompliziert wie es klingt. Die Studien sind eindeutig definiert, und da ging es um diese Zeit vor zehn Monaten. Das ist glücklicherweise in den drei Studien, die wir dazu haben, derselbe Einschlussfaktor gewesen. Aus der konkreten Erfahrung muss man sagen – das ist vielleicht auch die Antwort auf die Frage von Frau Ossevorth: Es geht auch um einen gefühlten PSA-Anstieg. Wir haben Patienten, bei denen sich der PSA verändert, und das macht Ängste. Dann ist es, glaube ich, in der Realität so, dass es eine gewisse Subjektivität hat. Wir sollten schon sagen, dass das insgesamt ein gut verträgliches Präparat ist. Es gibt aber trotzdem eine kleine Gruppe von Nebenwirkungen, zum Beispiel etwas von der Hypertonie, und es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, das sind immerhin fast 2 Prozent, die eine erhöhte Fallneigung haben. Das heißt, in der klinischen Realität wird bei diesen älteren Patienten immer auch die mögliche Indikation gegen mögliche Nebenwirkungen abgewogen. Ich glaube, konkreter können wir nicht sein, sollten wir vielleicht in der Realität auch nicht sein, weil wir das an dieses ältere Patientenkollektiv anpassen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Anmerkungen, Fragen?  
– Herr Dr. Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe von unserer Seite noch eine abschließende Frage an die Fachgesellschaften, und zwar, ob sie noch einmal auf die klinische Bedeutung der unter Apalutamid aufgetretenen spezifischen UEs näher eingehen können. Sie haben einiges dazu erwähnt, Fallneigung usw. Könnten Sie dazu noch Ausführungen machen?

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Das sind im Prinzip Nebenwirkungen, die wir von diesen Medikamenten kennen: Fallneigung, Frakturen oder auch mentale Veränderungen, Verwirrtheit. Das sind insofern schon problematische Nebenwirkungen, auch wenn sie nicht sehr häufig sind, weil das eine Population betrifft, die ohnehin schon ein erhöhtes Risiko hat, zu fallen, und sich daraus entsprechende negative Folgen ergeben. Grundsätzlich sind diese Nebenwirkungen bei diesen Medikamenten bekannt und treten auch bei anderer Indikationsstellung auf. Insofern haben sie schon eine gewisse Relevanz für uns, gerade wenn wir sehen, dass die Patienten ein sehr langes Überleben haben, auch wenn sie in der konkreten Situation nicht mit Apalutamid behandelt werden. Das war in der SPARTAN-Studie immerhin 60 Monate Überlebenszeit. Das heißt, man muss insbesondere bei den älteren Patienten, die eine vulnerable Population darstellen, gut abwägen, ob man dann die Indikation stellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Grimm. – Jetzt Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nur als kurz Ergänzung: Dem kann ich nur zustimmen. Der Bundesverband Prostata-Selbsthilfe hat sich auch mit dem Thema beschäftigt und im Frühjahr ein eigenes Webinar zu den Nebenwirkungen dieser Therapie veranstaltet. Ich war Referent gewesen. Es geht uns auch darum, dass wir die Patienten für diese seltenen, aber dann gravierenden Nebenwirkungen sensibilisieren. Danach müssen wir uns anpassen. Ja, wir nehmen das wahr. Das stellt den Nutzen der Gesamtsubstanz aber überhaupt nicht infrage, weil die Rate relativ klein ist. Das ist schon ein für diese spezifische Gruppe relevantes Nebenwirkungsspektrum.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Dr. Jantschak:** Dazu noch eine Rückfrage: Was ist unter den Hautnebenwirkungen zu verstehen, die in der IQWiG-Nutzenbewertung zumindest bei den spezifischen UE aufgeführt werden, und der Arthralgie? Wie belastend ist das für den Patienten, und was ist konkret unter den Hautsymptomen zu verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? Wer kann dazu etwas sagen? Herr Wörmann oder Herr Grimm? – Herr Tran, bitte.

**Herr Tran (Janssen-Cilag):** Ich sehe, dass sich Herr Professor Grimm und Herr Professor Wörmann gemeldet haben. Deshalb würde ich die klinische Einordnung in erster Linie den beiden Experten überlassen. Was ich zu der Frage beitragen möchte, ist die geringe Abbruchrate von dem Rash, dass es einen Hinweis gibt, dass die Belastung der Patienten als nicht so hoch einzustufen sein sollte. In

den Studien – wir haben auch Erfahrungen aus der Titanstudie, die zwar heute nicht zum Thema gehört, aber da zusätzliche Daten –, kann man festhalten, dass das bezüglich dieser Nebenwirkungen in der Regel über drei Viertel der Patienten mit Grad I und II waren.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Hautveränderungen sind ein Exanthem; es gibt eine kleine Gruppe, die ein Exanthem hat. Das kann vielleicht Herr Grimm noch bewerten. Arthralgien sind mir nicht so bewusst. Die anderen Nebenwirkungen, die ich eben nannte, erscheinen mir relevanter. Herr Grimm, sehen Sie das anders?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Zahlenmäßig mögen die Hautausschläge schon eine gewisse Rolle spielen, aber ich habe es persönlich bisher nicht gesehen. Wir verfügen mit der Substanz Apalutamid, die als letzte in den Markt gekommen ist, bisher über begrenzte Erfahrungen. Insofern kann ich dazu leider nichts aus dem klinischen Alltag beitragen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Das ist okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten im Dossier angekündigt, dass im Verlaufe des Jahres mit den präspezifizierten Ergebnissen des finalen Datenschnitts zu rechnen sei. Gibt es dazu schon etwas? Liegt das schon vor? Oder können Sie noch ein wenig präzisieren, wann da etwas kommt? – Herr Frosien.

**Herr Frosien (Janssen-Cilag):** Wie Herr Dr. Sindern bereits beim einleitenden Statement angekündigt hat, ist der finale Datenschnitt der ereignisgetrieben war, bereits eingetreten, und die Ergebnisse liegen jetzt in Form eines CSR vor. Die Ergebnisse zum CSR können wir Ihnen im Nachgang zur Verfügung stellen, wenn gewünscht. Man kann aber sagen, dass nur wenige Monate zwischen dem vom G-BA beauftragten Datenschnitt sowie der finalen Analyse liegen, sodass die Daten äußerst konsistent sind und sich keinerlei neue Erkenntnisse daraus ergeben. Die Effektschätzer sind nahezu identisch zu denen, die wir im Dossier gemäß Beauftragung hergestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Keine. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten 40 Minuten – Herr Sindern macht sich klar – zusammenzufassen. – Herr Dr. Sindern, sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank, das mache ich gerne. – Ich glaube, wir hatten am Anfang eine Diskussion über das Cross-over, wobei wir in unserer Stellungnahme dargestellt haben, dass es eigentlich nur eine Richtung der Verzerrung geben kann, weil die Patienten vom Kontrollarm auf eine wirksame Therapie wechseln. Es kann also eigentlich nur zuungunsten von Apalutamid sein. Ich glaube, die Frage kam, ob hier vielleicht eine Unsicherheit aufgrund der Folgetherapien entstehen könnte. Ich hoffe – und ich meine, das hat die Anhörung gezeigt –, wir konnten deutlich machen, dass es zu keiner Einschränkung durch das Protokoll kam, was die Folgetherapien angeht und dass der Einsatz der Folgetherapien entsprechend der Versorgungsrealität in Deutschland war, sodass hier eigentlich keine Unsicherheit für die Aussagekraft entsteht.

Ich glaube, das zweite wichtige Thema, das wir hatten, war der Versorgungskontext, und das ist insofern kein ganz einfaches Thema, weil es eigentlich nicht um die Einschlusskriterien in die Studie geht, sondern um die Zeit davor bis zum Erreichen der Kriterien für den Einschluss. Hier ist es insbesondere ein Kriterium, das im letzten Jahr zur Verwirrung geführt hat. Das war dieses Kriterium  $\leq 3$  Monate PSA-Verdoppelungszeit. Aber wenn man sich die Realität anschaut, wie sie in Deutschland und auch in anderen Ländern besteht, und wie die Patienten in der Studie behandelt worden sind, dann sieht man, dass in der Realität auch andere Kriterien eine große Rolle spielen. Das ist die PSA-Verdoppelungszeit, aber nicht nur, mit so einer hohen Hürde von unter drei Monaten. Es ist die Lebenserwartung. Es ist der Patientenwunsch und weitere Risikofaktoren wie der Gleason-Score. Von daher besteht kein Grund, an der evidenzbasierten Vortherapie bei den Patienten in der Studie zu zweifeln und auch daran, dass das dem deutschen Versorgungskontext nicht entsprechen könnte. Also auch an dieser Stelle ist die Studie übertragbar, sodass wir mit diesem finalen Datenschnitt aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen für gegeben halten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier erörtert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einzubeziehen haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren. Ein Teil der Teilnehmer wird uns den ganzen Tag verfolgen oder wir verfolgen Sie. Wir sehen und hören uns in neun Minuten zur nächsten Anhörung wieder. Diese Anhörung ist geschlossen. Ganz herzlichen Dank und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 10:51 Uhr