



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

**Abirateronacetat**

Vom 29. März 2012

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Verfahrensablauf .....	7
4.	Beschluss .....	10
5.	Anhang .....	19
5.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	24
2.	Bewertungsentscheidung .....	24
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..</b>	<b>31</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH .....	162
5.3	Stellungnahme der Bayer Healthcare Deutschland.....	171
5.4	Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Urologen e. V.....	184
5.5	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) .....	192
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) .....	196
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V.....	203
5.8	Stellungnahme der Deutsche Krebsgesellschaft e. V. ....	210

5.9	Stellungnahme Dr.med. Götz Geiges .....	218
5.10	Stellungnahme des Dachverbands der Prostatazentren Deutschlands e. V. (DVPZ e. V.) .....	220
5.11	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	227
5.12	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	236
5.13	Stellungnahme der Stiftung Männergesundheit .....	244
5.14	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	253
6.	Auswertung der mündlichen Anhörung.....	265
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>266</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	266
2.	Zur Mündlichen Anhörung .....	292
3.	IQWiG-Auswertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen.....	318
4.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	330

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Abirateronacetat ist der 1. Oktober 2011. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) am 4. Oktober 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" gilt für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge") und somit abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für alle anderen Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Hier ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.

### Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt unterschiedlichen Unsicherheiten Rechnung. Zum einen wird angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie COU-AA-301 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Zum anderen bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die "Best Supportive Care"-Population, da in die Studie sowohl Patienten der "Best Supportive Care"-Population als auch Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Population eingeschlossen waren, sowie in Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat für die "Best Supportive Care"-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" ist der Zusatznutzen von Abirateronacetat aufgrund der unzureichenden Daten über die als Begleitmedikation eingesetzten Bisphosphonate, die das Auftreten skelettaler Ereignisse beeinflussen können, nur eingeschränkt bewertbar. In der zugrunde liegenden Studie (COU-AA-301) wurden vor Beginn der Studie 4% der Patienten mit Bisphosphonaten behandelt. Im Verlauf der Studie stieg der Anteil der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten auf 43% im Abirateronacetat-Arm bzw. 49% im Placebo-Arm (vgl. FDA: Clinical Review of NDA 202379. Zytiga™ (abiraterone acetate) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Prior Chemotherapy, 2011, S. 45). Angaben zur Indikation, zur Dosierung sowie zur Dauer der Gabe der Bisphosphonate wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Für den patientenrelevanten Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" ist der Zusatznutzen von Abirateronacetat nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen einer "Best Supportive Care" von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist ein strukturiertes Schmerzmanagement regelhaft vorgesehen. In der zugrunde liegenden Studie (COU-AA-301) wurde neben den Angaben in der Schmerzskala der Analgetika-Verbrauch analog der WHO-Skala gemessen. Im Rahmen der Studie ist ein Anstieg des Schmerzmittelverbrauchs um 30% zu verzeichnen. Da die Schmerztherapie im Ermessen des behandelnden Arztes lag, keine Verblindung der Schmerzmedikation vorlag und konkrete Angaben zur Schmerztherapie fehlen, sind die Ergebnisse zum Endpunkt "Schmerz" aus methodischer Sicht nur eingeschränkt aussagekräftig (vgl. IQWiG-Dossierbewertung Abirateronacetat A11-20, S. 44; Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4 A, S. 88; Protokoll der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Abirateronacetat, 07.02.2012).

Diese Unsicherheit bezüglich der Studien-Datenlage zu den Endpunkten "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" und "Zeit bis zur Schmerzprogression" wirkt sich auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht aus.

Im Hinblick auf die Dimension Nebenwirkungen ergeben sich aus der Dossierbewertung keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat. Eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens erscheint nach Einschätzung des G-BA nicht angezeigt.

Aus diesen Erwägungen heraus handelt es sich um mehr als einen geringen Zusatznutzen. Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist jedoch nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Vorliegend fehlt es an der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Recherche in Studienregistern. Die Suche in Studienregistern dient dazu, sicherzustellen, dass das zur Beantwortung der Fragestellung verfügbare Erkenntnismaterial vollständig vorliegt, mithin der G-BA in die Lage versetzt, in nachvollziehbarer Weise feststellen zu können, ob der pharmazeutische Unternehmer der ihm nach § 4 Abs. 6 AM-NutzenV obliegenden Verpflichtung nachgekommen ist, alle für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Studien zu ermitteln. Die Suche in Studienregistern stellt somit eine essentielle Voraussetzung der Methodik und der Standards der evidenzbasierten Medizin dar, auf deren Grundlage der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Da die Suche in Studienregistern durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde, kann die Vollständigkeit des Studienpools nicht beurteilt werden. Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap., § 9 Abs. 2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers die Vollständigkeit des eingereichten Erkenntnismaterials nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen zu überprüfen. Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population auf der Grundlage der zum maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegten Studien und weiteren Untersuchungen wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools durch das IQWiG nicht vorgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Studienregisterrecherche im anschließenden schriftlichen Stellungnahme-verfahren nachgereicht. Eine nachträgliche Bewertung des Zusatznutzens, auch bei unveränderter resultierender Studienlage, ist zu diesem Verfahrenszeitpunkt nicht mehr möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die gesetzliche Anforderung, die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt vollständig vorzulegen, nicht erfüllt. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel-Retherapie für die Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, als nicht belegt gilt.

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

Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.

### Therapiekosten

"Best Supportive Care":

Da sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abirateronacetat durchzuführenden "Best Supportive Care" nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden "Best Supportive Care" unterscheiden, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für "Best Supportive Care" entsprechend.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

### **3. Verfahrensablauf**

Vor Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Abirateronacetat hat der pharmazeutische Unternehmer, Janssen-Cilag GmbH, zwei Beratungen nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Die erste Beratungsanforderung ist, mit Schreiben vom 13. Mai 2011, am 18. Mai 2011 in der Geschäftsstelle des G-BA eingegangen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juni 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. Juli 2011 statt. Mit Schreiben vom 28. Juli 2011, eingegangen am 1. August 2011, hat der pharmazeutische Unternehmer, aufgrund der durch den Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur für ein von dem der ersten Beratungsanforderung abweichendes Anwendungsgebiet erteilten "Positive Opinion" eine erneute Beratung nach § 8 AM-NutzenV beim G-BA angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. September 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. September 2011 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Abirateronacetat ist der 1. Oktober 2011. Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Oktober 2011 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. Oktober 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Dezember 2011 übermittelt, am 2. Januar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2012 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 20. März 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf:**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	1. Juni 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. August 2011 1. September 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der erneuten Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. September 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2012 28. Februar 2012 13. März 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	29. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

#### **4. Beschluss**

##### **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**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

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

## Abirateronacetat

Beschluss vom: 29. März 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

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

- a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).

Als "Best Supportive Care" (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber „Best Supportive Care“:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95%-KI] Abirateronacetat+ Prednison+BSC vs. Placebo+ Prednison+BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD) <sup>1</sup>	p-Wert
Mortalität			
Gesamt- überleben <sup>2</sup>	HR 0,74 [0,64; 0,86]	Median: 482 Tage (15,8 Monate <sup>3</sup> ) vs. 341 Tage (11,2 Monate <sup>3</sup> ), AD = 141 Tage (4,6 M. <sup>3</sup> )	< 0,001
Morbidität			
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis <sup>2</sup>	HR 0,62 [0,48; 0,79]	25% Quantil <sup>4</sup> : 301 Tage (9,9 Monate <sup>3</sup> ) vs. 150 Tage (4,9 Monate <sup>3</sup> ), AD = 151 Tage (5,0 M. <sup>3</sup> )	< 0,001
Zeit bis zur Schmerz- progression <sup>2</sup>	HR 0,69 [0,53; 0,88]	25% Quantil <sup>4</sup> : 225 Tage (7,4 Monate <sup>3</sup> ) vs. 142 Tage (4,7 Monate <sup>3</sup> ), AD = 83 Tage (2,7 M. <sup>3</sup> )	0,003

	Effektschätzer [95%-KI] Abirateronacetat+ Prednison+BSC vs. Placebo+ Prednison+BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD) <sup>1</sup>	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Lebensqualität <sup>5</sup>	die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt zu machen <sup>5</sup>		
Fatigue <sup>5</sup>	die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt zu machen <sup>5</sup>		
Nebenwirkungen <sup>2</sup>			
UE	RR <sup>6</sup> 1,00 [0,99; 1,01]	99,1% vs. 99,0%	0,760
UE der CTCAE- Grade 3 und 4	RR <sup>6</sup> 0,99 [0,90; 1,09]	60,4% vs. 60,9%	0,900
SUE	RR <sup>6</sup> 0,97 [0,85; 1,11]	42,4% vs. 43,7%	0,709
Abbruch wegen UE	RR <sup>6</sup> 0,87 [0,69; 1,09]	20,5% vs. 23,6%	0,230
UE, die zum Tode führten	RR <sup>6</sup> 0,86 [0,64; 1,15]	13,3% vs. 15,5%	0,329

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

<sup>1</sup>Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

<sup>2</sup>Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-20 zu Abirateron, S. 20 f.

<sup>3</sup>365/12 Tage = 1 Monat

<sup>4</sup>gibt die Zeit an, zu der die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses bei 25% liegt

<sup>5</sup>Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Bewertung durch das IQWiG A11-20 Abirateronacetat, 20.03.2012

<sup>6</sup>Ereignisanteil (Berechnung des IQWiG)

- b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Retherapie).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel-Retherapie:** Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

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

Zielpopulation: ca. 6300 Patienten

- a) Patientengruppe "Best Supportive Care"  
Anteil an der Zielpopulation: 80 bis 90%  
Anzahl der Patienten: 5040 bis 5670 Patienten
- b) Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie"  
Anteil an der Zielpopulation: 10 bis 20%  
Anzahl der Patienten: 630 bis 1260 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

#### 4. Therapiekosten

##### a) Patientengruppe "Best Supportive Care"

###### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x 1000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

###### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	250 mg	120 Tabletten	1460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	730 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	365 Tabletten

<sup>1</sup>größte Packung

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>1,2</sup>
zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateronacetat	5449,91 € / 120 Tabletten	4743,86 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 704,00 € <sup>2</sup> )
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

<sup>1</sup>Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup>Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>3</sup>Festbetrag

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

entfällt

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	57806,24 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	44,64 €

b) Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie"

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>1</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x 1000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	alle 3 Wochen, 1 x 150 mg	17 Zyklen <sup>1</sup>	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>1</sup>rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	250 mg	120 Tabletten	1460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	730 Tabletten
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	10 mg / ml	1 x 160 mg / 16 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	730 Tabletten

<sup>1</sup>größte Packung

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>1,2</sup>
zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateronacetat	5449,91 € / 120 Tabletten	4743,86 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 704,00 € <sup>2</sup> )
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )
zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	1555,73 € / 1 Packung	1480,31 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 73,37 € <sup>2</sup> )
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> / 100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

<sup>1</sup>Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>2</sup>Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>3</sup>Festbetrag

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient / Jahr	Kosten pro Einheit
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	Prämedikation: Dexamethason, oral	3 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen	3,35 €

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	57806,24 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	25311,50 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## **5. Anhang**

### **5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Abirateronacetat**

Vom 29. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 29. März 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. März 2012 (BAnz AT 16.04.2012 B6), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Abirateronacetat**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (z. B. adäquate Schmerztherapie).

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber „Best Supportive Care“: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95 %-KI] Abirateronacetat + Prednison + BSC vs. Placebo + Prednison + BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD) <sup>1</sup>	p-Wert
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben <sup>2</sup>	HR 0,74 [0,64; 0,86]	Median: 482 Tage (15,8 Monate <sup>3</sup> ) vs. 341 Tage (11,2 Monate <sup>3</sup> ), AD = 141 Tage (4,6 M. <sup>3</sup> )	< 0,001
<b>Morbidität</b>			
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis <sup>2</sup>	HR 0,62 [0,48; 0,79]	25 % Quantil <sup>4</sup> : 301 Tage (9,9 Monate <sup>3</sup> ) vs. 150 Tage (4,9 Monate <sup>3</sup> ), AD = 151 Tage (5,0 M. <sup>3</sup> )	< 0,001
Zeit bis zur Schmerzprogression <sup>2</sup>	HR 0,69 [0,53; 0,88]	25 % Quantil <sup>4</sup> : 225 Tage (7,4 Monate <sup>3</sup> ) vs. 142 Tage (4,7 Monate <sup>3</sup> ), AD = 83 Tage (2,7 M. <sup>3</sup> )	0,003

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



	Effektschätzer [95 %-KI] Abirateronacetat + Prednison + BSC vs. Placebo + Prednison + BSC	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz (AD) <sup>1</sup>	p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Lebensqualität <sup>5</sup>	die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt zu machen <sup>5</sup>		
Fatigue <sup>5</sup>	die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt zu machen <sup>5</sup>		
<b>Nebenwirkungen<sup>2</sup></b>			
UE	RR <sup>6</sup> 1,00 [0,99; 1,01]	99,1 % vs. 99,0 %	0,760
UE der CTCAE-Grade 3 und 4	RR <sup>6</sup> 0,99 [0,90; 1,09]	60,4 % vs. 60,9 %	0,900
SUE	RR <sup>6</sup> 0,97 [0,85; 1,11]	42,4 % vs. 43,7 %	0,709
Abbruch wegen UE	RR <sup>6</sup> 0,87 [0,69; 1,09]	20,5 % vs. 23,6 %	0,230
UE, die zum Tode führten	RR <sup>6</sup> 0,86 [0,64; 1,15]	13,3 % vs. 15,5 %	0,329

Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

<sup>1</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A11-20 zu Abirateron, S. 20 f.

<sup>3</sup> 365/12 Tage = 1 Monat

<sup>4</sup> gibt die Zeit an, zu der die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses bei 25 % liegt

<sup>5</sup> Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Bewertung durch das IQWiG A11-20 Abirateronacetat, 20. März 2012

<sup>6</sup> Ereignisanteil (Berechnung des IQWiG)

- b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Retherapie).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel-Retherapie: Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

Zielpopulation: ca. 6 300 Patienten

- a) Patientengruppe „Best Supportive Care“

Anteil an der Zielpopulation: 80 bis 90 %

Anzahl der Patienten: 5 040 bis 5 670 Patienten

- b) Patientengruppe „Docetaxel-Retherapie“

Anteil an der Zielpopulation: 10 bis 20 %

Anzahl der Patienten: 630 bis 1 260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

- a) Patientengruppe „Best Supportive Care“

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zweckmäßige Vergleichstherapie				
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
zu bewertendes Arzneimittel			
Abrateronacetat	250 mg	120 Tabletten	1 460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	730 Tabletten

zweckmäßige Vergleichstherapie

Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	365 Tabletten
-------------	------	----------------------------	---------------

<sup>1</sup> größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>1,2</sup>
--------------------------	-------------------------------	--

zu bewertendes Arzneimittel

Abrateronacetat	5 449,91 €/120 Tabletten	4 743,86 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 704,00 € <sup>2</sup> )
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )

zweckmäßige Vergleichstherapie

Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )
-------------	-------------------------------------	---

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>3</sup> Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	57 806,24 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	44,64 €

## b) Patientengruppe „Docetaxel-Retherapie“

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>1</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
--------------------------	------------------	---	---------------------------------------	--------------------------------------

zu bewertendes Arzneimittel

Abrateronacetat	kontinuierlich, 1 x 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel	alle 3 Wochen, 1 x 150 mg	17 Zyklen <sup>1</sup>	1	17
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365

<sup>1</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert



## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Abirateronacetat	250 mg	120 Tabletten	1 460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	730 Tabletten
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Docetaxel	10 mg/ml	1 x 160 mg/16 ml	17 Packungen
Prednisolon	5 mg	100 Tabletten <sup>1</sup>	730 Tabletten

<sup>1</sup> größte Packung

## Kosten:

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte <sup>1, 2</sup>
<b>zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Abirateronacetat	5 449,91 €/120 Tabletten	4 743,86 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 704,00 € <sup>2</sup> )
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Docetaxel	1 555,73 €/1 Packung	1 480,31 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 73,37 € <sup>2</sup> )
Prednisolon	14,61 € <sup>3</sup> /100 Tabletten	12,23 € (2,05 € <sup>1</sup> ; 0,33 € <sup>2</sup> )

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V<sup>3</sup> Festbetrag

Stand Lauer-Taxe 1. März 2012

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient/Jahr	Kosten pro Einheit
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Docetaxel	Prämedikation: Dexamethason, oral	3 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen	3,35 €

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	57 806,24 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	25 311,50 €

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 29. März 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 29. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Hess

## B. Bewertungsverfahren

### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Oktober 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Abirateronacetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### 2. Bewertungsentscheidung

#### 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abirateronacetat (Zytiga®) gemäß Fachinformation:

Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Weitere für die Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

- Hormonablativ Wirkstoffe:  
LHRH (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analoga:  
Goserelin, Histrelin  
GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon)-Antagonisten /  
Abarelix, Degarelix  
Antiandrogene, nichtsteroidal: Bicalutamid, Flutamid  
steroidal: Cyproteronacetat
- Zytotoxische Wirkstoffe:  
Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin, Cisplatin
- Glucocorticoide:  
Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patienten-relevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

#### Hormonablative Wirkstoffe

Bicalutamid ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-Analagon-Therapie oder einer operativen Kastration.

Flutamid ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist:

- Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analagon oder in Verbindung mit Orchiectomie (komplette Androgen-blockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LHRH-Analagon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist.
- zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.

Cyproteronacetat ist zugelassen zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben oder kontraindiziert sind.

Goserelin ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Histrelin ist zugelassen zur palliativen Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.

Degarelix ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.

Agarelix ist zugelassen zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.

#### Zytotoxische Wirkstoffe

Cabazitaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Docetaxel ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom.

Mitoxantron ist zugelassen zur Behandlung des fortgeschrittenen und hormonresistenten Prostatakarzinoms in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.

Estramustin ist zugelassen zur palliativen Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms.

Cisplatin ist zugelassen zur palliativen Polychemotherapie bei hormon-refraktären Prostatakarzinomen.

### Glucocorticoide

Dexamethason ist zugelassen zur Palliativtherapie maligner Tumoren.

Methylprednisolon ist zugelassen zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen und kann angewendet werden als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.

Prednison bzw. Prednisolon ist zugelassen zur Palliativtherapie maligner Erkrankungen. Prednison bzw. Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Entsprechenden Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die Therapie des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms ist palliativ. Die Änderung einer gegebenenfalls bereits bestehenden antihormonellen Therapie (Androgen-deprivation (LHRH-Analoga / GnRH-Antagonisten), Antiandrogene) oder eine zusätzliche Glucocorticoid- oder Chemotherapie kann Symptome lindern; die Überlebenszeit wird dadurch nicht oder nur gering beeinflusst. Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Da die Androgendeprivation als Standardtherapie bereits früherer Erkrankungsstadien angesehen wird, wird im Folgenden nicht näher auf die Weiterführung oder Anpassung der hormonablativen Behandlung eingegangen. Von den verschiedenen medikamentösen Therapieoptionen für das hormon-

refraktäre metastasierte Prostatakarzinom wurde für Glucocorticoide eine positive Beeinflussung der Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und der allgemeinen Lebensqualität nachgewiesen. Mitoxantron in Kombination mit Prednisolon führte zu einer Verbesserung in den Endpunkten Lebensqualität und Schmerz. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte, jeweils in Kombination mit Prednison/Prednisolon, für Docetaxel gegenüber Mitoxantron sowie für Cabazitaxel gegenüber Mitoxantron gezeigt werden.

##### 5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

Aus der unter Punkt 4 dargestellten Evidenz ergeben sich als Therapieoptionen für das kastrationsresistente Prostatakarzinom neben der Initiierung, Weiterführung oder Anpassung einer hormonablativen Therapie die palliative Behandlung mit Glucocorticoiden sowie die zytotoxische Behandlung mit Mitoxantron, Docetaxel oder Cabazitaxel. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte, jeweils in Kombination mit Prednison/Prednisolon, für Docetaxel sowie für Cabazitaxel jeweils gegenüber Mitoxantron gezeigt werden. Da Cabazitaxel sich erst seit Mitte 2010 in den USA und seit dem 15.04.2011 in Deutschland auf dem Markt befindet, ist die Erfahrung in der praktischen Anwendung für Cabazitaxel noch sehr begrenzt und Cabazitaxel kann daher noch nicht als in der praktischen Anwendung bewährt gelten.

Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, die bereits mit Docetaxel behandelt wurden und deren Erkrankung während oder nach der Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Welcher Art der Progress ist, beispielsweise PSA (Prostate Specific Antigen)-Progress oder radiografischer Progress, ist nicht näher definiert. Ein zeitlicher Schwellenwert für das Auftreten des Progresses nach Beendigung der Docetaxel-haltigen Chemotherapie wird nicht angegeben. Da die Progression der Erkrankung dem Krankheitsverlauf entspricht, beschreibt das Anwendungsgebiet ein im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenes Patientenkollektiv. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung mit Docetaxel angesprochen hat.

Da Docetaxel bisher als einzige der in der praktischen Anwendung bewährten Therapie einen Überlebensvorteil gezeigt hat, entspricht die Weiterbehandlung mit Docetaxel derjenigen Patienten des Anwendungsgebiets, deren Erkrankung bereits auf Docetaxel angesprochen hat, sowie derjenigen Patienten, bei denen der Behandlungserfolg noch nicht beurteilt werden kann, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Für diejenigen Patienten des Anwendungsgebietes, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, entspricht die Behandlung mit Glucocorticoiden (Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon) sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie) dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Der unterschiedlichen Therapiesituation dieser beiden vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen Rechnung tragend, wurde eine Zerteilung der Populationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. September 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie gilt auch für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge").

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).

Als "Best Supportive Care" wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet."

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

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. März 2012 festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" für Patienten gilt, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge"), jedoch nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für diese Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Für diese Patienten ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.

## **2.2 Nutzenbewertung**

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 4 - 6.

### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung: ca. 6300 Patienten

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Übereinstimmung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Dossier zur Nutzenbewertung des pharmazeutischen Unternehmers wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie behandelt wurden, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird unter Würdigung der schriftlich und mündlich vorgebrachten Stellungnahmen davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten der "Best Supportive Care"-Patientengruppe zuzurechnen sind und 10 bis 20% der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.

### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

### **2.2.4 Therapiekosten**

(Stand Lauer-Taxe 01.März 2012)

#### Berechnungsgrundlage

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Anhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein männlicher Standardpatient mit 1,78 m Körpergröße und 83 kg Körpergewicht (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 2,0 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

#### Behandlung mit Abirateronacetat

Den Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Behandlungsdauer werden die Angaben der Fachinformation Zytiga<sup>®</sup>, September 2011, zugrunde gelegt.

#### Behandlung mit Glucocorticoiden

Prednisolon wird als wirtschaftlichstes der in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommenden Glucocorticoide (Prednison oder Prednisolon) bzw.

der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" (Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon) bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Docetaxel-Retherapie" (Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) ausgewählt. Der Dosierung und dem Behandlungsmodus werden für die Anwendung in Kombination mit Abirateronacetat die Angaben der Fachinformation Zytiga<sup>®</sup>, September 2011, zugrunde gelegt (2 x täglich je 5 mg). Der Dosierung für die Anwendung im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" wird die Dosierung von Dexamethason von 0,5 mg/d entsprechend den Angaben der S3-Leitlinie Prostatakarzinom zugrunde gelegt (S3-Leitlinie Prostatakarzinom 09.2011, S. 176). Entsprechend den Angaben in der medizinischen Literatur gelten ca. 3,1 mg Prednisolon wirkungsäquivalent zu 0,5 mg Dexamethason, was auf eine Tagesdosis von 5 mg Prednisolon aufgerundet wird. Angaben zum Behandlungsmodus (1 x täglich) wurden dem BfArM-Mustertext für Prednisolon (Nr. prednisolon\_oral\_spcde\_2003-07-14\_003a, Juli 2003) entnommen. Der Dosierung und dem Behandlungsmodus von Prednisolon im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Docetaxel-Retherapie" werden die Angaben der Fachinformation Taxotere<sup>®</sup> 160 mg / 8 ml, Oktober 2011, zugrunde gelegt (2 x täglich je 5 mg/d). Für Prednisolon 5 mg ist ein Festbetrag von 14,61 € (AVP) für 100 Tabletten (größte Packung) festgesetzt.

#### Behandlung mit Docetaxel

Den Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Behandlungsdauer werden die Angaben der Fachinformation für Taxotere<sup>®</sup> 160 mg / 8 ml, Oktober 2011, zugrunde gelegt. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Als Verbrauch pro Behandlungszyklus wird ein Bedarf von 150 mg Docetaxel bei der empfohlenen Standarddosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> angenommen. Wirtschaftlichstes Fertigarzneimittel für diesen Bedarf ist Docetaxel Hospira<sup>®</sup> 10 mg / ml (160 mg).

#### Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. Kontrolle der Blut- oder Leberwerte) anfallende Kosten werden nicht berücksichtigt.

Für die Behandlung mit Docetaxel im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird als zusätzlich notwendige GKV-Leistung die in der Fachinformation Taxotere<sup>®</sup> 160 mg / 8 ml, Oktober 2011, aufgeführte Prämedikation mit oralem Dexamethason berücksichtigt. Für Dexamethason ist ein Festbetrag von 122,58 € (AVP) für 100 Tabletten (größte Packung) zu je 8 mg festgesetzt; nach Abzug der Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V (2,05 € / 8,87 €) = 111,66 € Kosten je Behandlungszyklus (3 Tabletten) = 3,35 €

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

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

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

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

### Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

#### Wirkstoff: Abirateronacetat

##### Steckbrief

- Wirkstoff: Abirateronacetat
- Handelsname: Zytiga®
- Therapeutisches Gebiet: Prostatakarzinom
- Pharmazeutischer Unternehmer: Janssen-Cilag GmbH

##### Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.10.2011
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 02.01.2012
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2012
- Beschlussfassung: Voraussichtlich Ende März 2012

##### Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2011-10-01-D-023)

- [Modul 1 \(179,9 kB\)](#)
- [Modul 2 \(439,7 kB\)](#)
- [Modul 3 \(1,6 MB\)](#)
- [Modul 4 \(3,5 MB\)](#)
- [Modul 4 Seite 125 \(13,7 kB\)](#)

##### Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2012 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(553,3 kB\)](#)

##### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2012
- Mündliche Anhörung: 07.02.2012

##### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: Stellungnahme - Abirateronacetat - 2011-10-01-D-023

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(49,5 kB\)](#)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 28.01.2012 elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) mit Betreffzeile Stellungnahme - Abirateronacetat - 2011-10-01-D-023) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.02.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2012 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Voraussichtlich Ende März 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Fußnote

Stand: 02.01.12 [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 07.02.2012 um 11 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 07.02.2012

### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
  - Durchführung der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Retherapie-Population
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
  - Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
  - Best-Supportive-Care-Population
  - Docetaxel-Retherapie-Population
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
  - Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**
  - Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	23.01.2012
Bayer Healthcare	23.01.2012
Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)	01.02.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie (bpi)	23.01.2012
Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. (DVPZ e.V.)	23.01.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	23.01.2012
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	24.01.2012
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	23.01.2012
Dr. Geiges	23.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	23.01.2012
Roche Pharma AG	20.01.2012
Sanofi-Aventis	23.01.2012
Stiftung Männergesundheit	23.01.2012
Verband der forschenden Pharma- Unternehmen (vfa)	23.01.2012

#### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Astellas Pharma GmbH	Herr Prof. Dr. Franzen	23.01.2012
Astellas Pharma GmbH	Herr Dr. Groß-Langenhoff	23.01.2012
Berufsverband der Deutschen Urologen e. V.	Herr Prof. Weißbach	31.01.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Herr Dr. Wilken	26.01.2012
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	Herr Dr. Frick	26.01.2012
Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e. V. (DVPZ e. V.)	Herr Dr. Weißbach	31.01.2012
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Herr Prof. Dr. med. Wörmann	03.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	Herr Dr. Fleischmann	30.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Rudolph	30.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	Frau Dr. Donatz	30.01.2012
Janssen-Cilag GmbH	Herr. PD. Dr. Vogel	30.01.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Herr Sievert	31.01.2012
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Frau Römer	31.01.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Herr Dr. Throm	16.01.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Herr Dr. Dintsios	16.01.2012

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/Zytiga®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Janssen-Cilag	<p><b>Nichteinbeziehung von Studien wegen fehlender Studienregister-Recherche</b></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen ("<b>IQWiG</b>") stellt sich in seiner Nutzenbewertung von Abirateronacetat gemäß §35a SGB V, IQWiG Berichte Nr. 112, Dossierbewertung, Auftrag A11-20, Version 1.0 vom 29.12.2011 (nachfolgend "IQWiG-Nutzenbewertung-Abirateronacetat") (IQWiG, 2011a) auf den Standpunkt, dass für die Docetaxel-Retherapie-Population ein <b>Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber Docetaxel nicht belegt sei</b> (siehe IQWiG-Nutzenbewertung Abirateronacetat, S. 5). Zu dieser Schlussfolgerung gelangt das IQWiG in erster Linie <b>nicht durch eine inhaltliche</b> Bewertung der diesbezüglich von der Janssen-Cilag GmbH (im folgenden Janssen-Cilag) <b>vorgelegten Evidenz; vielmehr werden</b> die hierzu in dem Dossier übermittelten <b>Studien von vornherein nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</b></p> <p>Zur <b>rein formalen Begründung</b> dieser Nichtberücksichtigung führt das IQWiG aus, dass die Anforderungen an das Dossier eine Recherche in Studienregistern vorsähen, um "<i>die Vollständigkeit</i></p>	<p>Für Patienten, die nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p> <p>Vorliegend fehlt es an der für die Bewertung des Zusatznutzens erforderlichen Recherche in Studienregistern. Die Suche in Studienregistern dient dazu, sicherzustellen, dass das zur Beantwortung der Fragestellung verfügbare Erkenntnismaterial vollständig vorliegt, mithin der G-BA in die Lage versetzt, in nachvollziehbarer Weise feststellen zu können, ob der pharmazeutische Unternehmer der ihm nach § 4 Abs. 6 AM-NutzenV obliegenden Verpflichtung nachgekommen ist, alle für die konkrete Fragestellung der Nutzenbewertung relevanten Studien zu</p>

*des Studienpools für die indirekten Vergleiche und weiteren Untersuchungen sicherzustellen"* (IQWiG-Nutzenbewertung Abirateronacetat, S. 5). Da diese **Studienregister-Recherche im Dossier nicht vorgelegt** wurde (was den Tatsachen entspricht), sei "*unklar, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen vollständig*" sei. Das IQWiG nimmt diesen Befund kurzerhand zum Anlass, **ohne weitere Bewertung der vorgelegten Studien von einem fehlenden Zusatznutzen auszugehen**.

Dieses Vorgehen findet **keine Grundlage im Gesetz**. Das IQWiG lässt nicht erkennen, aus welchem Grund die – versehentliche unterbliebene – Recherche in Studienregistern dazu führen sollte, dass ohne weitere Würdigung der vorgelegten Studien insoweit von einem fehlenden Zusatznutzen von Abirateronacetat auszugehen wäre.

Sollte das IQWiG annehmen, bei jeder Art von Lückenhaftigkeit des Dossiers greife die Fiktion eines fehlenden Zusatznutzens, würde dies auf einem grundlegendem Missverständnis über Reichweite und Funktion dieses Mechanismus beruhen (dazu sogleich 1.).

Davon unabhängig wäre es **dem IQWiG ohne weiteres zumutbar gewesen, die von Janssen-Cilag versehentlich unterlassene Recherche in den Studien-Registern zur Überprüfung der dargestellten Studienlage selbst vorzunehmen**, zumal das IQWiG eine derartige Kontrolle im Rahmen seiner Nutzenbewertung ohnehin regelmäßig

ermitteln. Die Suche in Studienregistern stellt somit eine essentielle Voraussetzung der Methodik und der Standards der evidenzbasierten Medizin dar, auf deren Grundlage der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Da die Suche in Studienregistern durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde, kann die Vollständigkeit des Studienpools nicht beurteilt werden. Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap., § 9 Abs. 2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers die Vollständigkeit des eingereichten Erkenntnismaterials nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen zu überprüfen. Eine Bewertung des Zusatz-

	<p>vornimmt (dazu sogleich 2.). Im Übrigen sei darauf hingewiesen, dass <b>Janssen-Cilag die fehlende Recherche in den Studienregistern nachholen</b> und dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung stellen kann, <b>zumal die Durchführung dieser Recherche die im Dossier dargestellte Studienlage nochmals bestätigt hat</b> (dazu sogleich 3.).</p> <p>Wollte der G-BA sich die Auffassung des IQWiG zu eigen machen und wegen der (ursprünglich) fehlenden Recherche in den Studienregistern von vornherein von einem fehlenden Zusatznutzen von Abirateronacetat für die Docetaxel-Retherapie-Population ausgehen, würde dies vor diesem Hintergrund daher rechtswidrig sein und zur Nichtigkeit eines vom G-BA derartigen gefassten Nutzenbewertungsbeschlusses führen.</p> <p><b>1. Keine Fiktion eines fehlenden Zusatznutzens</b></p> <p>Nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V sieht das Gesetz vor, dass im Falle der nicht fristgerechten oder unvollständigen Einreichung des Dossiers – trotz Aufforderung durch den G-BA – der Zusatznutzen des jeweiligen Präparats als nicht belegt gilt.</p> <p>Die in dieser Fiktion liegende Sanktion dient dazu, die vom Gesetzgeber mit der frühen Nutzenbewertung verfolgten Regelungsziele – zeitnahe Bewertung und Preisregulierung eines Arzneimittels mit neuen Wirkstoffen – zu gewährleisten. Nach den hier geltenden Verfahrensgrundsätzen ist der jeweilige</p>	<p>nutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population auf der Grundlage der zum maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegten Studien und weiteren Untersuchungen wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools durch das IQWiG nicht vorgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Studienregisterrecherche im anschließenden schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine nachträgliche Bewertung des Zusatznutzens, auch bei unveränderter resultierender Studienlage, ist zu diesem Verfahrenszeitpunkt nicht mehr möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die gesetzliche Anforderung, die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt vollständig vorzulegen, nicht erfüllt. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel-Retherapie für die Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, als nicht belegt gilt.</p>
--	--	--

pharmazeutische Unternehmer dazu verpflichtet, ein Dossier einzureichen, auf dessen Grundlage der G-BA bzw. das IQWiG den Zusatznutzen des Präparats überprüfen und bewerten können (Dossierpflicht). Die Erfüllung dieser Dossierpflicht ist erforderlich, damit der G-BA seinem gesetzlichen Auftrag nachkommen und eine Nutzenbewertung des jeweiligen Präparats vornehmen kann.

Mit Blick auf die Verantwortlichkeiten der Beteiligten, die daran anknüpfende gesetzliche Intention des Sanktionsmechanismus sowie die weitreichenden Folgen dieses Mechanismus liegt auf der Hand, dass nicht jede Art von Lückenhaftigkeit des Dossiers kurzerhand als "Unvollständigkeit" im Sinne des Gesetzes qualifiziert werden kann. Vielmehr ist sorgfältig zwischen **kardinalen Unvollständigkeiten** einerseits, aufgrund derer das jeweils eingereichte Dossier von vornherein gar keine bewertungs- und überprüfungsfähige Grundlage bietet, und **inhaltlichen Begründungslücken** andererseits zu unterscheiden, die einer Überprüfung und Bewertung des Dossiers nicht entgegenstehen. Der Sanktionsmechanismus eines fingierten fehlenden Zusatznutzens greift also nur in denjenigen Fällen ein, in denen der pharmazeutische Unternehmer **keine durch das IQWiG überprüfbaren Angaben für den zu bewertenden Zusatznutzen** im Dossier gemacht hat. Unbeachtlich ist demgegenüber, ob die jeweiligen Angaben auf einer lückenhaften Recherche beruhen; dieser Gesichtspunkt betrifft die Validität und Richtigkeit der Dossierangaben und gehört zum **genuinen Prüfungsprogramm des IQWiG bzw. des**

	<p><b>G-BA.</b></p> <p>Vor diesem Hintergrund <b>erweist sich die Auffassung des IQWiG als nicht haltbar und fehlerhaft. Im Einklang mit den gesetzlichen Vorgaben enthält das von Janssen-Cilag vorgelegte Dossier zur Docetaxel-Retherapie-Population eine nachvollziehbare und mit Studien belegte Begründung für einen Zusatznutzen.</b></p> <p>Die Tatsache, dass versehentlich keine Suche in Studienregistern durchgeführt wurde, hindert das IQWiG nicht daran, die von Janssen-Cilag gemachten Angaben inhaltlich zu überprüfen und den Zusatznutzen auf dieser Grundlage zu bewerten. Nichts anderes ergibt sich daraus, dass die Verfahrensordnung des G-BA grundsätzlich eine Suche in Studienregistern vorsieht (Vgl. § 9 Abs. 2 Satz 2 Verfo 5. Kapitel i.V.m. Anlage II Ziffer 4.3.1.1.3, 4.3.2.1.1.). Es ist nachvollziehbar, dass auf diese Weise dem IQWiG eine Richtigkeitskontrolle der jeweils (vollständig gemachten) Angaben erleichtert werden soll. Diese "Arbeitserleichterung" ändert jedoch nichts daran, dass das vorliegende Fehlen einer Studienregister-Recherche das IQWiG nicht daran hindert, die Dossierangaben zu überprüfen und inhaltlich zu bewerten. Hätte das IQWiG dies getan, so hätte es ohne weiteres erkannt, dass die von Janssen-Cilag im Dossier gemachten Studienangaben inhaltlich zutreffend sind und keiner Korrektur bedürfen.</p>	
--	---	--

## 2. Zumutbarkeit der Überprüfung durch das IQWiG

Dies zeigt sich auch daran, dass das IQWiG die im Dossier dargestellte Informationsbeschaffung und deren Ergebnis in der bisherigen Bewertungspraxis regelmäßig auf deren Richtigkeit überprüft hat. So ist z.B. in den Nutzenbewertungen zu Ticagrelor, Boceprevir, Pirfenidon und Fingolimod eine derartige Überprüfung vom IQWiG vorgenommen worden, bei Ticagrelor auch als eigene Recherche des IQWiG in Studienregistern. Darüber hinaus wurden auch z.B. bei der Darstellung von Studienergebnissen im Rahmen der Bewertung von Ticagrelor und Boceprevir eigene Berechnungen des IQWiG durchgeführt. Diese Überprüfung im Rahmen der Nutzenbewertung ist sachlich nachvollziehbar; schließlich muss das IQWiG prüfen, ob der im Dossier dargestellte Zusatznutzen auf zutreffenden tatsächlichen Prämissen des pharmazeutischen Unternehmers beruht. Auch die Suche in Studienregistern gehört daher zum **typischen Prüfungsprogramm des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung**. Das Fehlen einer eigenen Studienregister-Recherche durch den pU im Dossier kann mithin nicht dazu führen, dass sich das Prüfungsprogramm des IQWiG derart ändert, dass es vollständig auf eine eigene Prüfung der Studienregister verzichten könnte.

### **3. Zulässiges Nachreichen von Studienregister-Recherche im Stellungnahmeverfahren**

Da es sich bei der Recherche in Studienregistern um keine gesetzliche "Kardinalangabe" handelt, deren Fehlen eine Bewertung des Zusatznutzens verhindern und so zur Unvollständigkeit des Dossiers i.S.d. § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V führen würde, kann der pharmazeutische Unternehmer eine derartige Recherche ohne weiteres während des Nutzenbewertungsverfahrens nachreichen (sofern das IQWiG eine derartige Recherche nicht ohnehin selbst gemacht hat). Es handelt sich dabei um eine **inhaltliche Ergänzung der Begründung des Zusatznutzens**, zu deren Zweck das Stellungnahmeverfahren nach § 35a Abs. 3 Satz 2, 92 Abs. 3a SGB V gerade dient. Eben dies geschieht, wenn Janssen-Cilag mit dieser Stellungnahme die Recherche in den Studienregistern und deren Ergebnisse nachreicht.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

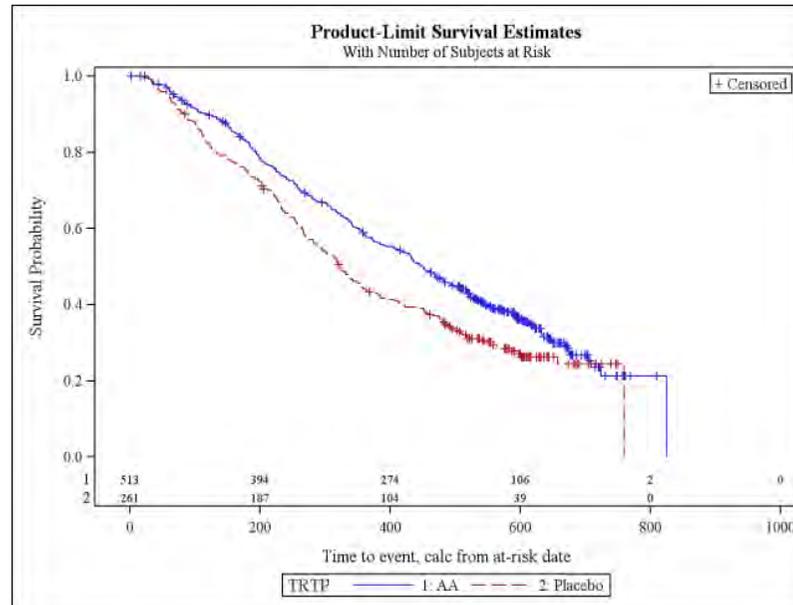
Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.4, Z.3-6	Janssen-Cilag	<p><b>Fragestellung/Ziel des IQWiG-Berichtes</b></p> <p>Unter dem Punkt „Fragestellung/Docetaxel-Retherapie-Population“ schreibt das IQWiG: <i>„Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten für die eine weitere Therapie mit Docetaxel <b>nicht mehr</b> infrage kommt.“</i></p> <p>Aufgrund der weiteren Ausführung im Bericht gehen wir davon aus, dass es sich an dieser Stelle um einen Tippfehler handeln muss und es sich um die Patientenpopulation handeln sollte für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>„ .....für die eine weitere Therapie mit Docetaxel <b>noch</b> infrage kommt.“</i></p>	Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.

S. 39	Janssen-Cilag	<p><b>Repräsentativität der Studienpopulation</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG beschreibt die Repräsentativität der Studienpopulationen wie folgt:</p> <p><i>„In der Studie COU-AA-301 ist nur für 57 % der Patienten bekannt, dass sie <b>der best supportive care-Population</b> zugehören. Diese Patienten haben die vorangegangene Docetaxel-Therapie entweder wegen Toxizität oder aufgrund einer Progression frühzeitig abgebrochen. <b>Für die restlichen 43 % der Patienten ist jedoch nicht bekannt, ob sie der best supportive care-Population oder der Docetaxel-Retherapie-Population zugehören, da in der Studie COU-AA-301 die Zeit bis zur Progression nach dem letzten Docetaxel-Zyklus nicht erhoben wurde</b> (Modul 3, Seite 66). Das IQWiG geht trotz dieser Unsicherheit davon aus, dass die Ergebnisse der Studie für die best supportive care-Population verwertbar sind“.</i></p> <p>Janssen-Cilag hat im Dossier in Modul 3, Seite 66 beschrieben, dass für die Patienten in der COU-AA-301-Studie „der Zeitpunkt des Progresses (&gt;3 Monate oder während und &lt;3 Monate nach Komplettierung der Docetaxel-Therapie) nicht bekannt ist. Das Verhältnis ist nicht eruierbar.“ <b>Es lag demnach zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine separate Analyse zu diesem Thema vor.</b></p> <p>Janssen-Cilag Deutschland hat <b>in der Zwischenzeit eine Reanalyse der COU-AA-301-Studie angefordert</b>, die die Studienpopulation anhand der folgenden Kriterien gemäß der vom G-BA vorgeschlagenen</p>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p> <p>a) <u>Patientengruppe "Best Supportive Care"</u></p> <p>Da in die Studie sowohl Patienten der "Best Supportive Care"-Population als auch Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Population eingeschlossen waren bestehen Unsicherheiten im Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die "Best Supportive Care"-Population. Neben weiteren Unsicherheiten (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4) wurde die Aussagesicherheit (Wahrschein-</p>
-------	---------------	--	---

	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie in eine weiterhin für Docetaxel geeignete und eine nicht mehr für eine Docetaxel-Retherapie geeignete Studienpopulation aufteilt.</p> <p><b>Die vollständige Reanalyse liegt dieser Stellungnahme als Anhang bei</b> (Prokorovsky, 2012b) und wird hier im Folgenden in Auszügen beschrieben:</p> <p>Zur genaueren Bestimmung der Patienten, welche <b>nicht mehr für eine Docetaxel-Retherapie in Frage kommen</b> (<i>best supportive care</i>-Population) wurden die Patienten wie folgt klassifiziert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patienten, welche die letzte Docetaxel-Therapie aufgrund eines Krankheitsprogresses unter der Behandlung mit Docetaxel oder aufgrund von Docetaxel-bedingten Nebenwirkungen abbrechen.</li> <li>2) Patienten, welche die Therapie regulär beendeten oder aber die Therapie aus anderen Gründen als Toxizität oder Krankheits-Progress vorzeitig beendet haben <b>UND</b> eine erneute zytotoxische Chemotherapie oder Studienmedikation (Abirateron-acetat plus Prednison oder Placebo plus Prednison) innerhalb von 91 Tagen nach Beendigung der letzten Docetaxel-Therapie begonnen haben und wo das Stop-Datum nach Beendigung der letzten Docetaxel-Therapie lag.</li> </ol> <p>Zur genaueren Bestimmung der Patienten, welche <b>noch für eine Docetaxel-Retherapie in Frage kommen</b> (Docetaxel-Retherapie-Population) wurden die Patienten wie folgt klassifiziert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patienten, für die keine Daten zu einer</li> </ol>	<p>lichkeit des Zusatznutzens) daher in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet.</p> <p>b) <u>Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie"</u></p> <p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (vgl. Seiten 31 - 33).</p>
--	---	--

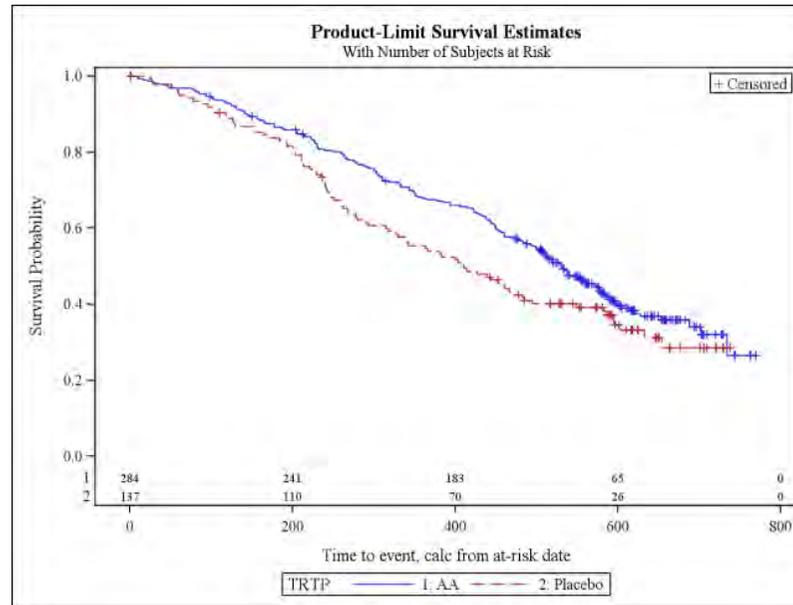
		<p>Vorbehandlung mit Docetaxel vorlagen.</p> <p>2) Patienten, welche die Therapie regulär beendeten oder aber die Therapie aus anderen Gründen als Toxizität oder Krankheits-Progress vorzeitig beendet haben <b>UND</b> eine erneute zytotoxische Chemotherapie oder Studienmedikation (Abirateronacetat plus Prednison oder Placebo plus Prednison) frühestens 92 Tage nach Beendigung der letzten Docetaxel-Therapie begonnen haben.</p> <p>In dieser von Janssen-Cilag durchgeführten <b>erweiterten Reanalyse des Gesamtüberlebens</b> (Prokorovsky, 2012b) zeigen sich <b>konsistente Ergebnisse für beide Patientengruppen</b>, welche <b>im Einklang mit</b> den bereits im Dossier dargestellten Daten für die <b>Gesamt-population</b> sind, so dass ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen von Abirateronacetat unabhängig von der Eignung der Patienten für eine erneute Docetaxelretherapie besteht.</p> <p>Patienten, der <b>best supportive care-Population</b> (n=513 Patienten), die mit Abirateronacetat + Prednison behandelt wurden, zeigten ein medianes Überleben von <b>14,7 Monaten</b> (95%CI 13,6 – 16,1) im Vergleich zu mit Placebo + Prednison behandelten Patienten (n=261 Patienten) von <b>10,6 Monaten</b> (95% CI 9,3 – 11,9, Hazard-Ratio 0,73, 95% CI 0,61 – 0,87, Abb. 1).</p>	
--	--	---	--

Abbildung 1:



Patienten, der **Docetaxel-Retherapie-Population** (n=284), die mit Abirateronacetat + Prednison behandelte wurden, zeigten ein **medianes Überleben** von **17,4 Monaten** (95%CI 16,1 – 18,9) im Vergleich zu mit Placebo + Prednison behandelten Patienten (n=137) von **7,3 Monaten** (95% CI 6,6 – 8,5, Hazard-Ratio 0,74, 95% CI 0,57 – 0,97, Abb. 2).

Abbildung 2:



In der Studie wurde auch eine **Sensitivitäts-Analyse** durchgeführt, um die vom IQWiG vorgeschlagenen Definitionen einer Docetaxel-Resistenz, definiert durch verschiedene Zeitfenster bis zum Eintreten einer Resistenz, zu untersuchen. Auch in den Sensitivitätsanalysen fand sich ein **konstanter Vorteil von Abirateronacetat**.

Eine tabellarische Übersicht der durch Abirateronacetat + Prednison erreichten Verringerung der Mortalität ist in Tabelle 1 für die jeweiligen Patientenpopulationen dargestellt.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Behandlungseffekte  
(Abirateronacetat/Prednison/BSC vs Placebo/Prednison/BSC)

	<b>Für Retherapie geeignet</b>	<b>Nicht für Retherapie geeignet</b>
91- Tage Fenster	0.739 (0.566, 0.965)	0.727 (0.605, 0.873)
30- Tage Fenster	0.720 (0.564, 0.919)	0.733 (0.604, 0.890)
45- Tage Fenster	0.713 (0.556, 0.914)	0.742 (0.612, 0.898)
60- Tage Fenster	0.709 (0.550, 0.914)	0.738 (0.611, 0.890)
183- Tage Fenster	0.836 (0.582, 1.200)	0.712 (0.603, 0.840)
ITT	0.740 (0.638, 0.859)	

Zusammenfassend zeigt sich eine **gute Repräsentativität der Gesamtstudienpopulation für beide Patientenkollektive**, welche den Zusatznutzen von Abirateron für beide Patientenpopulationen belegt.

Janssen-Cilag legt neben den bereits dargestellten Unterschieden in der Mortalität auch **weitere vergleichende Reanalysen** zwischen der Docetaxel-Retherapie-Population und der *best supportive care*-Population **für die Nebenwirkungen** vor. Auch in **dieser weiteren Reanalyse finden sich keine Unterschiede zwischen beiden Populationen, was wiederum die Repräsentativität der COU-AA-301-Studie für beide Patientengruppen bestätigt**. In dem hierzu anhängenden Bericht sind die berichteten Unerwünschten Ereignisse entsprechend der vom IQWiG vorgenommenen Einteilung der Nebenwirkungen präsentiert (Prokorovsky, 2012a).

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p><b>Die COU-AA-301-Studie ist sowohl für die <i>best supportive care</i>-Population als auch für die Docetaxel-Retherapie-Population repräsentativ. Die COU-AA-301-Studie ist auch geeignet, um Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu treffen, wenn ein indirekter Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel durchgeführt wird.</b></p>	
<p>S.5, Z.29-32</p> <p>S.22, Z.6-9</p> <p>S.23, Tab.14</p> <p>S.60, Tab.16</p> <p>S.20</p> <p>S.20/21 Tab.12</p>	Janssen-Cilag	<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben</b></p> <p>Das IQWiG findet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat/ Prednison/BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben für die <i>best supportive care</i>-Population (vergleiche Tab. 12 IQWiG Nutzenbewertung Abirateronacetat).</p> <p>Das IQWiG hat zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Abirateronacetat auf Endpunktebene die in Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung A11-02 publizierte Methodik verwendet (IQWiG, <a href="#">2011c</a>). Die hergeleiteten Schwellenwerte basieren auf einer hypothetischen Fallzahlschätzung und gehen vom Vorliegen von zwei Studien aus. Die Methodik basiert auf lediglich einer Literaturstelle (Djulgovic, 2008) und ist von der Fachwelt für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Interventionen nicht konsentiert.</p> <p>Nach Auffassung von Janssen-Cilag kann die Operationalisierung des Zusatznutzens nicht vom IQWiG getroffen werden; wir verweisen zur Begründung unserer Auffassung auf die Argumentation des Verbandes</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p>

		<p>forschender Arzneimittelhersteller im Rahmen der Stellungnahme zur Ticagrelor-Nutzenbewertung (Verband forschender Arzneimittelhersteller, 2011).</p> <p>Ergänzend dazu ist Janssen-Cilag der Meinung, dass die (auf die Endpunkte bezogene) <b>Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens</b> für medizinische Interventionen zur Behandlung von Patientinnen und <b>Patienten, die an unheilbaren Erkrankungen im Endstadium leiden, anderen Kriterien folgen sollte</b> als denen, die vom IQWiG vorgeschlagen wurden.</p> <p>Das IQWiG leitet nach eigenen Angaben die <i>„Einschätzung zur Effektgröße [ ] je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>)“</i> ab. Als „erheblich“ wird eine Verlängerung der Überlebensdauer bewertet, wenn der aus einem gewünschten Effekt abgeleitete Schwellenwert von 0,85 durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls unterschritten wird. Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der COU-AA-301-Studie liegt für Abirateronacetat/Prednison/BSC die obere Grenze des <b>Konfidenzintervalls bei 0,86</b>. Dies liegt nur <b>geringfügig über dem oben vom IQWiG genannten Schwellenwert von 0,85</b>.</p> <p>Auch die weiter oben in dieser Stellungnahme beschriebene Reanalyse für die beiden Patienten-Populationen zeigte für die <i>best supportive care</i>-Population für mit Abirateronacetat + Prednison behandelte Patienten im Vergleich zu mit Placebo + Prednison behandelten Patienten ein Hazard Ratio von</p>	
--	--	--	--

		<p>0,73 mit einem Konfidenzintervall von [0,61 – 0,87].</p> <p>In Großbritannien beispielsweise, hat das „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE) ein Methodenpapier entwickelt, auf dessen Basis Gesundheitstechnologien nach Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie bewertet werden. Das NICE hat <b>für sog. „End of life treatments“</b> im Jahr 2009 ergänzende Regulierungen vorgesehen. Damit kann das beschlussfassende Komitee das gesamte <b>Ausmaß des Nutzens lebensverlängernder Therapien welche am Ende eines Lebens in kleinen Populationen eingesetzt werden angemessen bewerten</b> (National institute for Health and Clinical Excellence, 2009).</p> <p>Es ist zu fordern, dass die <b>Herangehensweise des NICE</b> besondere Kriterien zur Bewertung von End-of-life-treatments heranzuziehen auch in <b>adaptierter Form</b> künftigen Verfahren <b>zur frühen Nutzenbewertung angewandt</b> wird. Der G-BA sollte eindeutige und nachvollziehbare Kriterien definieren, nach denen die Kategorisierung des <b>Ausmaßes des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Schwere und Dauer der jeweiligen Erkrankung</b> vorgenommen werden kann. Die Kriterien könnten differenziert für chronisch belastende und tödlich verlaufende Erkrankungen erstellt werden. Die Methodik ist gegebenenfalls für <b>verschiedene Indikationen oder sogar verschiedene Therapiestadien</b> – z.B. im Falle der Bewertung von onkologisch wirksamen Wirkstoffen – anzupassen. Das ist insofern zu fordern, als dass die Definition des</p>	
--	--	---	--

		<p>Ausmaßes des Zusatznutzens – wie sie unter anderem in der Verfahrensordnung des GBA zu finden ist – mit <b>unbestimmten Begriffen</b> wie z.B. der Erheblichkeit einer Verlängerung der Überlebensdauer arbeitet. Diese Begriffe lassen sich nur dann konkretisieren, wenn Bezug zur spezifischen Situation genommen wird, in der ein Arzneimittel eingesetzt wird.</p> <p>Janssen-Cilag macht sich die Grundsätze des NICE zur End-of-life-Behandlung zu Eigen. Darauf basierend muss <b>Abirateronacetat unter Berücksichtigung der NICE-Kriterien als End-of-life Behandlung bewertet</b> werden</p> <p>1) <i>The treatment is indicated for patients with a short life expectancy, normally less than 24 months (Die Behandlung ist bei Patienten mit geringer Lebenserwartung, normalerweise weniger als 24 Monate, indiziert).</i></p> <p>Die Prognose von mCRPC-Patienten nach vorangegangener Erstlinienchemotherapie ist schlecht. In einer Untersuchung von Armstrong et al. wurde anhand einer Follow-Up-Analyse der TAX327-Studie gezeigt, dass das mediane Überleben bei einer Progression nach einer Erstlinientherapie mit Docetaxel lediglich 14,5 Monate beträgt (Armstrong, 2010).</p> <p>Dies ist im Vergleich kurz zu Patienten mit bislang nicht metastasiertem Prostatakarzinom, deren 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit annähernd 100% ist (Jemal, 2010; South West Public Health Observatory, 2008). In Deutschland liegen keine</p>	
--	--	--	--

		<p>gesonderten epidemiologischen Daten für Patienten ohne und mit metastasierender Erkrankung vor. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit Prostatakrebs in Deutschland liegen zwischen 83% und 94% (Robert Koch-Institut, 2010).</p> <p>Die Kontrollarme der COU-AA-301-Studie (Fizazi, 2011) und der TROPIC-Studie (de Bono, 2010) zeigen, dass <b>Patienten mit progredienter Erkrankung nach einer Erstlinientherapie mit Docetaxel</b> und unter Behandlung mit Prednison alleine oder Mitoxantron plus Prednison eine <b>kurze, durchschnittliche Lebenserwartung von 11,2 bzw. 12,7 Monaten</b> haben.</p> <p>2) <i>The treatment is licensed, or otherwise indicated, for small patient populations (Die Behandlung ist für eine kleine Patientenpopulation zugelassen oder indiziert).</i></p> <p>In Deutschland erhalten ca. 7000 mCRPC Patienten eine Erstlinientherapie mit Docetaxel. Das IQWiG hat im Ergebnis die epidemiologischen Zahlen, welche von Janssen-Cilag im Dossier vorgelegt wurden, geteilt und schätzt die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf ca. 2800 bis 9200 Patienten. Die Europäische Union bezeichnet Krankheiten mit einer Prävalenz von nicht mehr als 5 aus 10.000 Personen als seltene Krankheiten (European Medicines Agency, 2011).</p> <p>Bezogen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland wird demzufolge eine Krankheit als selten bezeichnet, wenn sie maximal 40.000 Patienten betrifft. Die Anzahl an Patienten in der</p>	
--	--	---	--

		<p><b>Zielpopulation von Abirateronacetat</b>, d.h. die Anzahl von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom welche nach einer Docetaxelbehandlung progredient sind, <b>liegt deutlich unter der Maximalgrenze für sogenannte seltene Erkrankungen</b>; dabei ist anzumerken, dass das Prostatakarzinom als solches keine seltene Erkrankung ist.</p> <p>3) <i>The treatment offers an extension to life, normally of at least an additional 3 months, compared to current NHS treatment (Die Behandlung führt zu einer Verlängerung des Überlebens, normalerweise mindestens 3 zusätzliche Monate, im Vergleich zum derzeitigen Behandlungsstandard)</i></p> <p>Die Behandlung mit Abirateronacetat/ Prednison/BSC führt zu einer mittleren Verlängerung des Überlebens von 4,6 Monaten im Vergleich zu Placebo/Prednison/BSC.</p> <p>Zusammengefasst zeigt Jansen-Cilag damit auf, dass Abirateronacetat die „End of life“ Kriterien des NICE erfüllt, da die Behandlung zu einer Verlängerung der Überlebensdauer von 4,6 Monaten in einer kleinen Zielpopulation mit geringer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr führt. Für diese <i>best supportive care</i>-Population stehen keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz der Verlängerung der Überlebensdauer von 4,6 Monaten bei einer so kurzen restlichen Lebenserwartung ist, der Effekt durchaus mit dem Ausmaß „erheblich“ zu bewerten.</p>	
--	--	---	--

	<p>Daher sind für die Bewertung von solchen Patientengruppen andere Kriterien zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens heranzuziehen, als im Anhang zur Ticagrelor-Nutzenbewertung (IQWiG, 2011c) vorgeschlagen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unter Bezugnahme auf die erfüllten Kriterien der <b>ergänzenden Regulierung für besondere Krankheitsbedingungen für Patienten mit seltenen Erkrankungen im Endstadium</b> fordert Janssen-Cilag die <b>Anerkennung des erheblichen Zusatznutzens von Abirateronacetat/Prednison/BSC für die <i>best supportive care</i>-Population für den Endpunkt Gesamtüberleben.</b></p> <p>Nach <b>§ 5 Abs. 7</b> der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (<b>AM-NutzenV</b>) „<b>[liegt] ein erheblicher Zusatznutzen [ ] vor</b>, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere [ ] eine <b>erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer</b>, [ ] oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.</p> <p>Was eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer ist, ist bei einem „End-of-Life-Treatment“ anders definiert als bei einem nicht-End-of-Life-Treatment. Auf Basis der NICE-Kriterien und in Relation zu den maximal 24 Monaten Überleben ohne die Therapie -, im Falle von Patienten mit mCRPC mit Progress nach</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat für die "Best Supportive Care"-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.</p> <p>Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.</p>
--	---	---

		vorangegangener Chemotherapie sogar nur ca. 1 Jahr, - kann 3 Monate als Schwellenwert für „erheblich“ angesehen werden. Wird dies nachgewiesen, so kann ein erheblicher Zusatznutzen beansprucht werden.	
S.21. Tab.12	Janssen-Cilag	<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“</b></p> <p>Das IQWiG findet einen Hinweis auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b> von Abirateronacetat/Prednison/BSC für den <b>Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“</b> für die <i>best supportive care</i>-Population.</p> <p>Ein „beträchtlicher Zusatznutzen“ für Endpunkte der Kategorien „<i>schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Lebensqualität</i>“ erfordert nach der vom IQWiG vorgeschlagenen Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktniveau die Unterschreitung eines Schwellenwertes von 0,90 für die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (IQWiG, 2011c). Das <b>IQWiG</b> hat den Endpunkt bis zur Schmerzprogression“ der COU-AA-301-Studie dem Endpunkt der <b>Kategorie „nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen“</b> zugeordnet. Das IQWiG <b>begründet diese Zuordnung nicht näher</b>, es wird auf keine Literatur verwiesen, die diese Einschätzung stützt.</p> <p>Für den Endpunkt bis zur Schmerzprogression liegt in der COU-AA-301-Studie die obere Grenze des Konfidenzintervalls für den Effektschätzer bei 0,88.</p> <p>Zunächst gilt es festzuhalten, dass die <b>Einordnung des</b></p>	<p>Für den patientenrelevanten Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" ist der Zusatznutzen von Abirateronacetat nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen einer "Best Supportive Care" von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist ein strukturiertes Schmerzmanagement regelhaft vorgesehen. In der zugrunde liegenden Studie (COU-AA-301) wurde neben den Angaben in der Schmerzskala der Analgetika-Verbrauch analog der WHO-Skala gemessen. Im Rahmen der Studie ist ein Anstieg des Schmerzmittelverbrauchs um 30% zu verzeichnen. Da die Schmerztherapie im Ermessen des behandelnden Arztes lag, keine Verblindung der Schmerz-medikation vorlag und konkrete Angaben zur Schmerztherapie fehlen, sind die Ergebnisse zum Endpunkt "Schmerz" aus methodischer Sicht nur eingeschränkt aussagekräftig (vgl. IQWiG-Dossierbewertung Abirateronacetat A11-20, S. 44; Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4 A, S. 88; Protokoll der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Abirateronacetat, 07.02.2012).</p>
S.22, Tab.13			
S.43, Tab.15			

	<p><b>IQWiG in die Schwerpunktkategorien</b> „Nicht schwerwiegend (bzw. schwer)“ und „schwerwiegend (bzw. schwer)“ <b>grundsätzlich nicht eindeutig ist</b> ((IQWiG, 2011c) Seite 88), denn beide Endpunktkategorien umfassen Patienten mit schweren Symptomen.</p> <p>Das IQWiG kommentiert hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zur Schmerzprogression, dass <i>„Die Einordnung in diese (nicht-schwerwiegende/schwere) Endpunktkategorie [ ] anhand der Sichtung von Schmerzdaten zu Beginn der Studienbehandlung (bzw. Studienbeginn) und der Verschlechterung im Verlauf der Studie [erfolgte].“</i> Der Endpunkt Schmerzinderung wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, da <i>„Eine ausschließliche Betrachtung der Schmerzinderung [ ] nicht sinnvoll [erscheint], da diese nur einseitige Verläufe berücksichtigt. Eine Zunahme des Schmerzes wird nicht berücksichtigt, diese ist aber in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Indikation sogar eher wahrscheinlich. Daher wird die Betrachtung der Schmerzsymptomatik anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts Zeit bis zur Schmerzprogression als adäquat berücksichtigt angesehen.“</i></p> <p>Dieser Sichtweise schließt sich Janssen-Cilag nicht an. Der Parameter „Zeit bis zur Schmerzprogression“ in der Dimension der Zeit ist nicht geeignet um eine Aussage darüber zu treffen, ob dieser Endpunkt ein „Schwerwiegendes“ oder „nicht schwerwiegendes“ Symptom darstellt.</p>	<p>Diese Unsicherheit bezüglich der Studien-Datenlage zu den Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" wirkt sich auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht aus.</p>
--	---	--

		<p>Hinsichtlich der Einteilung der Schmerzintensität in leichte, mittelstarke und starke Schmerzen liegen verschiedene Studien vor. <b>Deutliche schmerzbedingte Funktionseinschränkungen wurden bei Werten über 4 und über 6 festgestellt</b> (Cleeland, 1992; Serlin, 1995; Twycross, 1996). Als Interventionsgrenze kann auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 (NRS) ein Wert von 3 oder 4 festgelegt werden. Der <b>Ausgangswert für diese Patientenpopulation ist somit mit relevanten, „starken“ Schmerzen gleichzusetzen.</b> Studien zeigen, dass eine für den Patienten klinisch relevante Schmerzreduktion bei 30 bis 35% liegt (Cepeda, 2003; Jensen, 2003; Lee, 2003). Analog hierzu wurde in der COU-AA-301-Studie ein Schmerzprogress definiert als ein <b>mindestens 30%iger Anstieg der Schmerzsymptomatik</b> gemessen durch den Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF). Alternativ war ein Progress festzustellen, wenn der Analgetikaverbrauch um mindestens 30% angestiegen war. Der Anstieg musste an zwei aufeinanderfolgenden Visiten, welche 4 Wochen auseinanderliegen bestätigt werden. Darüber hinaus musste die Schmerzintensität <b>mindestens den Wert von 4 erreicht haben.</b></p> <p>Eine Verzögerung des Schmerzprogresses ist aufgrund der Definition somit als klinisch relevant einzustufen. Dabei weist Janssen-Cilag wie auch das IQWiG darauf hin, das Schmerzmittel jedweder Potenz wie auch Bisphosphonate als Begleitmedikation im Rahmen der Studie erlaubt waren. <b>Opiumderivate</b> (WHO-Stufe 3 Analgetika zum Einsatz bei stärksten Schmerzen) <b>wurden bei 65,8% aller Patienten der COU-AA-301-</b></p>	
--	--	---	--

		<p><b>Studie eingesetzt</b> (Abirateronacetat-Arm 64,9%, Placebo-Arm 67,8%).</p> <p><b>Konsequenzen für die Nutzenbewertung:</b></p> <p>Infolgedessen und unter Bezugnahme auf die oben genannten Operationalisierungskriterien der besonderen Krankheitsbedingungen für Patienten mit seltenen Erkrankungen im Endstadium fordert Janssen-Cilag die Anerkennung des beträchtlichen Zusatznutzens von Abirateronacetat / Prednison / BSC für mCRPC-Patienten mit einer progredienten Erkrankung nach vorangegangener Docetaxeltherapie für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><b>Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wird in die Endpunktkategorie „Schwerwiegende/Schwere Symptome eingeordnet.</b> Daraus folgt:</p> <p>Ableitung des Ausmaßes für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen; KI<sub>0</sub> &lt;0,90; Zusatznutzen, <b>Ausmaß: Beträchtlich</b></li> </ul>	
S.20 Tab.12	Janssen-Cilag	<p><b>Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene / Gesamtaussage des Zusatznutzens von Abirateronacetat und Cabazitaxel</b></p> <p>Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung des Wirkstoffs <b>Cabazitaxel</b> gemäß §35a SGB V, IQWiG Berichte Nr. 114, Auftrag A11-24, Version 1.0 vom 12.01.12</p>	Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende

	<p>(nachfolgend IQWiG-Nutzenbewertung Cabazitaxel) (IQWiG, 2012a) für die <i>best-supportive-care</i>-Population (Alter &gt;65 Jahre) für den Endpunkt Gesamtüberleben das Ausmaß des Zusatznutzens als „<b>Erheblich</b>“ eingestuft. Diese Einstufung leitet das IQWiG aus dem erreichten oberen Grenzwert des Konfidenzintervalls des zum Endpunkt gehörenden Effektschätzers ab. Beim Vergleich von Cabazitaxel/Prednison/BSC versus Mitoxantron/Prednison/BSC wurde ein Hazard Ratio von 0,62 [0,50; 0,78] und eine <b>Verlängerung des Gesamtüberlebens im Median von 2,9 Monaten</b> erreicht.</p> <p>Im Vergleich dazu hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu <b>Abirateronacetat</b> für die <i>best-supportive-care</i>-Population für den Endpunkt Gesamtüberleben als Ausmaß des Zusatznutzens „<b>beträchtlich</b>“ hergeleitet. Diese Ableitung basiert auf Basis der COU-AA-301-Studie bei der mit Abirateronacetat/Prednison/BSC behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo/Prednison/BSC behandelten Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,74 mit einem Konfidenzintervall von [0,64 – 0,86] und eine <b>Verlängerung des Gesamtüberlebens im Median von 4,6 Monaten</b> erreichten.</p> <p>Als „erheblich“ wird – der vorgeschlagenen IQWiG-Methodik folgend - eine Verlängerung der Überlebensdauer erst dann eingestuft, wenn der aus einem gewünschten Effekt abgeleitete Schwellenwert von 0,85 durch die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls unterschritten wird.</p>	<p>Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p>
--	---	--

		<p>Es ist festzuhalten, dass es sich bei den beschriebenen Endpunktbewertungen des Gesamtüberlebens <b>jeweils um zwei Einzelstudien</b> handelt und das Ausmaß des Endpunktes Gesamtüberleben jeweils für eine bestimmte Population anhand je eines RCT gegenüber einer vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wurde. Es ist daher <b>im Umkehrschluss nicht möglich die beiden Bewertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben direkt gegenüber zustellen</b>, da dieses den Anschein geben könnte, dass das Ausmaß des Gesamtüberlebens für die <i>best-supportive-care</i>-Population bei dem Wirkstoff Cabazitaxel „größer“ ist, nämlich „Erheblich“ als bei dem Wirkstoff Abirateronacetat, nämlich hier nur „Beträchtlich“. Die alleinige nicht adjustierte Gegenüberstellung der medianen Verlängerung der Überlebenszeiten die in der COU-AA-301- bzw. der TROPIC-Studie erreicht wurden, würde den Anschein geben, dass das Abirateronacetat zu einer größeren Verlängerung des Gesamtüberlebens führt als Cabazitaxel.</p> <p>Die Prüfung auf einen <b>signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffen Abirateronacetat und Cabazitaxel</b> hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben würde eine direkte Vergleichsstudie oder aber einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs erfordern. Eben diesen adjustierten indirekten Vergleich hat Janssen-Cilag in seinem Dossier durchgeführt (siehe Nutzendossier, Modul 4 Seite 114 ff). <b>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Abirateronacetat und Cabazitaxel</b> hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben nach 6,</p>	
--	--	---	--

		<p>12 und 18 Monaten und der allgemeinen Hazard Ratio <b>zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.</b></p> <p>Die Anwendung der vom IQWiG herangezogenen Operationalisierung des Zusatznutzens anhand der beschriebenen Konfidenzintervall-Methodik hat zu der Einstufung des Zusatznutzens von Abirateronacetat als „beträchtlich“ geführt. Wird gleichzeitig der Zusatznutzen für Cabazitaxel als „erheblich“ betrachtet, so stellt dies eine Inkonsistenz bezüglich der aus der vorliegenden Evidenz mittels indirektem adjustiertem Vergleich ableitbaren Schlussfolgerungen dar.</p> <p>Daher weist Janssen Cilag erneut darauf hin, dass die vom <b>IQWiG vorgestellte Methodik</b> in der Nutzenbewertung zu Ticagrelor (IQWiG, 2011c) in der Fachwelt nicht konsentiert und infrage zu stellen ist. Die Methodik ist – wie das vorliegende Beispiel zeigt – <b>nur bedingt in der Lage, über zwei im identischen Anwendungsgebiet erfolgte Nutzenbewertungen hinweg für konsistente Ergebnisse zu sorgen.</b></p> <p>Es bleibt zudem <b>unklar</b>, wie der Nutzen in einzelnen Endpunkten zu einer <b>Gesamtwertung aggregiert wird.</b> Es heißt in der Nutzenbewertung lediglich <i>„Zusammenfassend ergibt sich für die best supportive care-Population, also für Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prednison / BSC.“</i></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung zu Abirateronacetat ausdrücklich fest, dass die</p>	
--	--	--	--

	<p>Unterschiede in den Nebenwirkungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht statistisch signifikant waren. <b>Ein größerer oder geringerer Schaden von Abirateronacetat sei nicht belegt.</b> Damit bestätigt das IQWiG, dass in der COU-AA-301-Studie die negativen Effekte im Abirateronacetat-Arm im wesentlichen auf dem Niveau des Placebo-Arms liegen. Dementsprechend wird in der tabellarischen Darstellung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen (vgl. S. 22 der IQWiG-Nutzenbewertung Abirateronacetat) <b>in der Spalte „negative Effekte“ kein einziger negativer Effekt</b> aufgeführt. Dementgegen stehen in der <b>Spalte „positive Effekte“ gleich drei positive Effekte</b> und in der vorliegenden Stellungnahme zur IQWiG-Bewertung macht Janssen-Cilag deutlich, dass für Abirateronacetat noch <b>weitere positive Effekte belegt</b> sind. Dennoch gelangt das IQWiG in der Gesamtschau dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat nicht als "erheblich", sondern als "beträchtlich" einzustufen sei. Offenbar hat das sehr <b>günstige Nebenwirkungsprofil</b> sowie die positiven palliativen Eigenschaften von Abirateronacetat/Prednison/BSC im Vergleich zu Placebo/Prednison/BSC <b>zu keiner Verbesserung der Beurteilung des Gesamtzusatznutzens geführt.</b></p> <p>Nach § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „<b>[liegt] ein erheblicher Zusatznutzen [ ] vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große</b></p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat für die "Best Supportive Care"-Population auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.</p>
--	---	---

		<p><i>Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere [ ] eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, [ ] oder die <b>weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</b>.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für Abirateronacetat/Prednison/BSC vs. Prednison/BSC wurde sowohl eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer als auch die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen gezeigt.</p> <p>Die zusammenfassende Bewertung auf Seite 22 müsste demnach wie folgt abgeändert werden:  „Zusammenfassend ergibt sich <b>für die best supportive care-Population</b>, also für Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prednison / BSC.“</p>	<p>Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.</p> <p>Im Hinblick auf die Dimension Nebenwirkungen ergeben sich aus der Dossierbewertung keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best Supportive Care". Eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens erscheint nach Einschätzung des G-BA nicht angezeigt.</p>
<p>S.4, Z.18-21</p> <p>S.5, Z.24-37</p> <p>S.20-23</p> <p>S.29-31</p> <p>S.39</p> <p>S.41, Z.1-9</p> <p>S.49,</p>	<p>Janssen-Cilag</p>	<p><b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass „die Studie <b>COU-AA-301</b> [ ] auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der <b>Evidenzstufe 1b</b> und der <b>Validität der Endpunkte</b> vom pU als hoch aussagekräftig beurteilt [wird]. Dieser Einschätzung kann seitens des Instituts gefolgt werden. Um jedoch hieraus – wie vom pU vorgenommen – einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Zur Bewertung des</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Diese Einstufung trägt unterschiedlichen Unsicherheiten Rechnung. Zum einen wird angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie COU-AA-301 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Zum anderen bestehen Unsicherheiten im Bezug auf die Übertrag-</p>

<p>Z2-7 S.50, Z.19 bis S.51, Z.22</p>	<p><i>Zusatznutzens in der best supportive care-Population liegt jedoch nur eine Studie vor. Dies muss bei der Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden. <b>Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie COU-AA-301 generell nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts.</b></i></p> <p>Anhand dieser Feststellung konstatiert Janssen-Cilag, dass das IQWiG in seiner Stellungnahme zwar den primären Endpunkt (Gesamtüberlebenszeit) sowie das niedrige Verzerrungspotential der COU-AA-301-Studie würdigt, allerdings dann darauf hinweist, dass „regelmäßig mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden“ sein müssten um einen Beleg für einen Zusatznutzen ableiten zu können.</p> <p>Dies ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht nachvollziehbar. In den zitierten IQWiG Methoden 4.0 vom 23.10.2011 steht wie folgt (IQWiG, 2011b):</p> <p><i>„Soll aus <b>lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet</b> werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse <b>besondere Anforderungen zu stellen</b>“.</i> Dabei erläutert das IQWiG hier nicht die Anforderungen, sondern verweist auf das Dokument der <b>Europäischen Zulassungsbehörde (EMA)</b> CPMP/EWP/2330/99 „Points to consider in applications with 1. Meta-Analysis; 2. One pivotal study“ (European Medicines Agency, 2001). Die EMA macht deutlich, dass eine Phase III Studie vom Prinzip her eine Studie ist,</p>	<p>barkeit der Studienergebnisse auf die "Best Supportive Care"-Population, da in die Studie sowohl Patienten der "Best Supportive Care"-Population als auch Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Population eingeschlossen waren, sowie im Bezug auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, in der die Patienten durchschnittlich älter, in schlechterem Allgemeinzustand und mit mehr Komorbiditäten belastet sind.</p>
---	---	---

		<p>welche bereits vorangegangene Ergebnisse validiert und bestätigt. Die EMA legt in diesem Papier die <b>Voraussetzungen</b> fest, die an eine <b>Phase III Studie</b> gestellt werden, um diese Studie als <b>alleinige Evidenz anzuerkennen</b>.</p> <p>Im Folgenden werden die Kriterien der EMA der Evidenz der COU-AA-301-Studie gegenübergestellt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Qualitativ hochwertige, kontrollierte Studie mit einer hinreichend großen Anzahl an Patienten</u>  COU-AA-301: Bei der COU-AA-301-Studie handelt es sich um die bisher größte durchgeführte Studie für Patienten mCRPC. In die Studie wurden 1195 Patienten eingeschlossen, von denen 797 Patienten den zu testenden aktiven Wirkstoff erhalten haben (de Bono, 2011). Im Vergleich hierzu umfasste die Zulassungsstudie von Docetaxel in der Erstlinientherapie des Prostatakarzinoms, die TAX327-Studie, 1006 Patienten mit 662 im Docetaxel-Arm (Tannock, 2004) und die Zulassungsstudie von Cabazitaxel, die TROPIC-Studie, umfasste 755 Patienten mit 378 Patienten im Cabazitaxel-Arm (de Bono, 2010).</li> <li>2. <u>Eine Patientenpopulation mit einer ausreichenden Vielzahl an Symptomen und Krankheitszuständen</u>  COU-AA-301: Die Patientencharakteristika zu Beginn der Studie umfassten Patienten mit unterschiedlichen Allgemeinzuständen, unterschiedlicher Symptomatik, unterschiedlicher Anzahl vorangegangener Chemotherapien und unterschiedlicher Diagnose des</li> </ol>	
--	--	---	--

		<p>Krankheitsprogresses (PSA oder bildgebend +/- PSA).</p> <p>3. <u>Studiendaten müssen von einer adäquat großen Zahl an Versuchsleitern bzw. in Versuchszentren aufgenommen worden sein</u>  COU-AA-301: Die Studie war eine multinationale (USA, Europa, Australien, insgesamt 13 Länder) mulizentrische (147 Zentren) Studie.</p> <p>4. <u>Das untersuchte Produkt muss ein positives Risiko-Nutzenverhältnis in der angestrebten Population und der zugewiesenen Dosierung vorweisen</u>  COU-AA-301: Die Europäische Zulassungsbehörde hat Zytiga<sup>®</sup> die Marketing Authorisation erteilt, weil sie schlussfolgerte, dass der Nutzen von Abirateronacetat größer ist als die mit dem Wirkstoff verbundenen Risiken (European Medicines Agency, 2012).</p> <p>Des Weiteren wird darauf hingewiesen, dass die EMA vor allem Wert darauf legt, dass bei einer <b>Vorlage von nur einer Studie diese Ergebnisse sehr überzeugend sein müssen, d.h. nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch relevant</b>. Außerdem legt die EMA in diesem Kontext ebenfalls großen Wert auf folgende Punkte:</p> <p>1. <b>Interne Validität der Studie:</b> Keinen Hinweis einer Verzerrung.  COU-AA-301: Die interne Validität der Studie ist gegeben. Das IQWiG stimmt zu, dass es keinen Hinweis auf eine Verzerrung gibt.</p> <p>2. <b>Externe Validität:</b> Von der Studienpopulation</p>	
--	--	--	--

		<p>sollte eine Extrapolation auf die zu behandelnde Population gezogen werden können</p> <p>COU-AA-301: Eine externe Validität liegt gemäß dem IQWiG zumindest bei der sog. <i>best supportive care</i>-Population vor. Wie in dieser Stellungnahme unter dem Punkt „Repräsentativität der Studienpopulation“ erläutert liegt diese externe Validität auch für die Doce-Taxel-Retherapie vor.</p> <p>3. <b>Klinische Relevanz:</b> Der Behandlungseffekt muss groß genug sein um einen klinischen Nutzen vorweisen zu können.</p> <p>COU-AA-301: Mit dem Gesamtüberleben als primären Endpunkt sowie einem Hazard Ratio von 0,74 liegt eindeutig eine klinische Relevanz vor. Auch der Unterschied der medianen Überlebenszeit ist hinreichend groß um dies zu schlussfolgern.</p> <p>4. <b>Statistische Signifikanz:</b> Es sollte eine statistische Signifikanz von deutlich unter dem üblichen p-Wert von 0.05 vorgelegt werden. Des Weiteren wird Wert darauf gelegt, dass der Konfidenzintervall sehr eng um den Punktschätzer liegen sollte.</p> <p>COU-AA-301: Die statistische Signifikanz liegt unter 0,001 und folgt somit ebenfalls den Empfehlungen der EMA. Auch das Konfidenzintervall liegt eng um den Punktschätzer des Hazard Ratio.</p> <p>5. <b>Datenqualität muss gewährleistet sein</b></p> <p>COU-AA-301: Die Datenqualität ist gewährleistet. Die COU-AA-301 Studie war eine randomisierte,</p>	
--	--	--	--

		<p>placeobokontrollierte, doppelt verblindete Studie. Insgesamt wurden 1195 Patienten eingeschlossen. Das IQWiG kommt in der Nutzenbewertung Abirateronacetat (S. 11-13) zu dem Schluss, „dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene [ ] für die Studie als niedrig eingestuft [wurde].</p> <p>6. <b>Interne Konsistenz:</b> Ähnliche Effekte in unterschiedlichen vorher festgelegten Subpopulationen. Alle wichtigen Endpunkte zeigen ähnliche Ergebnisse. COU-AA-301: Eine interne Konsistenz wurde ebenfalls gezeigt und vom IQWiG anerkannt.</p> <p>7. <b>Zentren Effekt:</b> Keines der Studienzentren sollte eine dominierende Stellung einnehmen COU-AA-301: Die Wahrscheinlichkeit eines Zentreneffekts ist aufgrund der hohen Anzahl an Studienzentren bei dieser Studie sehr gering. Die mediane Anzahl an Patienten, welche im Rahmen der COU-AA-301 Studie durch ein Zentrum eingeschlossen war, betrug 5,5 (0-49) Patienten.</p> <p>8. Die <b>Plausibilität der getesteten Hypothese.</b> COU-AA-301: Die Plausibilität der getesteten Hypothese besteht und wird vom IQWiG unterstützt.</p> <p>Das IQWiG gibt keine Erklärung ab, warum es in diesem Fall nicht eine Ausnahme der Regel genehmigt. Es ist unklar, warum es keinen belegten Zusatznutzen auf Basis der 301-Studie feststellt.</p> <p>Des Weiteren weist Janssen-Cilag darauf hin, dass das</p>	
--	--	--	--

		<p><b>IQWiG</b> bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit im Sinne von „Beleg“ und „Hinweis“ <b>nicht konsistent vorgeht</b>. In der Dossierbewertung von <b>Ticagrelor - Nutzenbewertung</b> gemäß § 35a SGB V - (IQWiG, 2011c) stellt das IQWiG für die Indikation IA/NSTEMI (Patienten mit instabiler Angina pectoris und Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung) bei der Vorlage von ebenfalls nur einer Studie einen Beleg für einen Zusatznutzen fest. Dies ist vor dem Hintergrund der Beurteilung der COU-AA-301-Studie nicht plausibel und die Beleglage für die Indikation IA/NSTEMI wird in der Dossierbewertung zu Ticagrelor auch nicht weiter erläutert.</p> <p>Das IQWiG geht aufgrund der im Dossier präsentierten Daten davon aus, dass <i>„in der COU-AA-301 [ ] nur für 57% der Patienten bekannt [ist], dass sie der best supportive care-Population zugehören“</i>.</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme wurde eine Reanalyse der COU-AA-301 Studie nachgereicht und bereits diskutiert. Zusammenfassend zeigte sich eine gute Repräsentativität der Gesamtstudienpopulation für beide Patientenkollektive. Aus Sicht von Janssen-Cilag ist somit nicht nur <b>ein Hinweis sondern ein Beleg für den medizinischen Zusatznutzen von Abirateronacetat für beide Patientengruppen gegeben</b>.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Aufgrund der in dieser Stellungnahme gemachten Aussagen zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, sollte die Gesamtaussage zum</p>	
--	--	--	--

	<p>Zusatznutzen (S. 22 Z. 6-9; Z.14-16) wie folgt umformuliert werden:</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für die <b>best supportive care-Population</b>, also für Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, <b>ein Beleg</b> auf einen erheblichen Zusatznutzen von Abirateronacetat/Prednison/BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prednison/BSC.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für die <b>Docetaxel-Retherapie-Population</b>, also für Patienten für die eine weitere Therapie mit Docetaxel infrage kommt, <b>ein Hinweis</b> auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat/Prednison/BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.</p> <p>Würde <b>alleinig eine Zusatznutzenbewertung der Docetaxelretherapie</b> für die Docetaxelretherapie-Population durchgeführt werden, so könnte basierend auf der vorhandenen niedrigen <b>Evidenzstufe IV</b> als Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen der Docetaxelretherapie versus Prednison /BSC <b>allenfalls</b> einen „<b>Anhaltspunkt</b>“ bestimmt werden.</p> <p>Mit der COU-AA-301-Studie werden Ergebnisse für die Docetaxelretherapie-Population im Rahmen einer randomisierten doppelverblindeten Studie vorgelegt.</p> <p>Insofern liegen <b>Daten in höherer Evidenzstufe für Abirateronacetat /Prednison/BSC</b> gegenüber der Docetaxelretherapie vor und es kann als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat/Prednison/BSC für die</p>	<p>Für Patienten, die nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (vgl. Seiten 31 - 33).</p>
--	---	--

		Docetaxelretherapie-Population ein „Hinweis“ beansprucht werden.	
S. 26-28	Janssen-Cilag	<p><b>Populationsunterteilung zur Zuordnung der Patienten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Janssen-Cilag hat im Dossier anhand des Konzeptes der Docetaxel-Retherapie die Patienten, die für eine Behandlung mit Abirateronacetat infrage kommen in zwei Patientenpopulationen unterteilt und folgt damit dem Vorschlag des G-BA. Janssen-Cilag ordnet diese Patienten der <b>best supportive care-Population</b> zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die unter einer Vortherapie gar nicht auf Docetaxel angesprochen haben (primäre Resistenz) und einen Progress erlitten haben, oder</li> <li>- die auf Docetaxel angesprochen haben, aber im späteren Verlauf während der Therapie (aber frühestens zu Woche 12 der Therapie) oder bis spätestens 3 Monate nach Beendigung der Docetaxel-Therapie einen Progress erlitten haben (erworbene Resistenz) oder</li> <li>- die auf Docetaxel angesprochen haben, einen Progress erst 3 Monate oder später nach dieser Therapie erlitten haben, die aber aufgrund kumulativer Toxizitäten nicht mehr für Docetaxel in Frage kommen.</li> </ul> <p>Janssen-Cilag ordnet Patienten der <b>Docetaxel-Retherapie-Population</b> zu, die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen</li> </ul>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p>

		<p>haben und einen Progress erst 3 Monate oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- später nach Beendigung der Docetaxel-Therapie erlitten haben und bei denen nicht von kumulativen Toxizitäten ausgegangen werden kann.</li> </ul> <p>Das IQWiG ist der Meinung, dass eine <b>Ableitung eines konkreten zeitlichen Schwellenwertes</b> in Bezug auf das Vorliegen einer Progression <b>nicht möglich</b> ist und führt hierzu eine eigene Recherche an.</p> <p>Janssen-Cilag nimmt zu den Ergebnissen des IQWiG wie folgt Stellung:</p> <p>Die vom IQWiG unternommenen Recherchen zur Bestimmung einer Docetaxel Resistenz kommen zu dem Ergebnis, dass sich kein konsentierter zeitlicher Schwellenwert ableiten lässt. <b>Dieser Schlussfolgerung schließt sich Janssen-Cilag nicht an.</b> Der zeitliche Schwellenwert <b>von &gt;/&lt; 3 Monate</b> zur Bestimmung ob ein Patient für eine Retherapie geeignet ist oder nicht, ist unter Berücksichtigung der von Janssen-Cilag dargelegten Datenlage trotz vorhandener Unsicherheiten eine <b>akzeptable Näherung</b>.</p> <p>Die vom IQWiG dargestellte Argumentation beruft sich auf 4 weitere Quellen, welche jedoch nicht geeignet sind, um eine Docetaxel-Resistenz näher zu definieren. Matthew et al. definieren in ihrem Review die Docetaxel Resistenz als einen Progress der Erkrankung unter Docetaxel-Therapie, worunter auch der unmittelbare Zeitraum von 30 Tagen fällt, da die Standard-Applikation von Docetaxel in der Indikation des Prostata-Karzinoms aus der intravenösen Gabe von 75 mg/m<sup>2</sup> Docetaxel alle</p>	
--	--	--	--

		<p>3 Wochen besteht. Die angeführte Definition der Resistenz beruht auf Selbstevidenz. Klinische Studien, unter anderem zur genaueren Untersuchung des Zeitraums nach Beendigung einer Docetaxel-Therapie, werden nicht genannt (Mathew, 2007). Die Übersichtsarbeit von Colloca et al. geht von einer Docetaxel Resistenz aus, wenn es zu einem Progress der Erkrankung während der Therapie oder 30 – 60 Tage nach Abschluss der Therapie kommt (Colloca, 2011). Colloca et al. entnimmt diese Einschätzung dem bereits erwähnten Review von Matthew et al. sowie einer retrospektive Studie von Beekman et al. (Beekman, 2005; Mathew, 2007). Die Studie von Beekman ist jedoch zur Ableitung eines Schwellenwertes einer Docetaxel-Resistenz im Rahmen einer Retherapie nicht heranzuziehen, da die verwandten chemotherapeutischen Regime sehr heterogen waren. So wurden bei der Mehrheit der Patienten im Rahmen der Erstlinientherapie die Kombination aus Paclitaxel, Estramustin und Carboplatin eingesetzt. <b>Hiermit ist festzuhalten, dass weder die Studie von Matthew et al. noch die Studien von Colloca et al. oder Beekman et al geeignet sind, einen zeitlichen Schwellenwert einer Docetaxel-Resistenz abzuleiten.</b></p> <p>Die vom IQWiG zitierten <b>Studien von Ross et al. und Rosenberg et al.</b> beziehen sich auf Folge-Kombinationstherapien mit Docetaxel plus Carboplatin bzw. Ixabelion im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison und sind daher <b>ebenfalls nicht zur näheren Bestimmung einer Docetaxel-Resistenz geeignet</b> (Rosenberg, 2007; Ross, 2008). Die hier vom IQWiG</p>	
--	--	---	--

		<p>benannten Zeiträume von 45 bzw. 60 Tagen stellen Einschlusskriterien für die jeweiligen Studien dar, ohne dass dieser Zeitraum näher begründet wird.</p> <p><b>Einzig die bereits von Janssen-Cilag angeführte Studie von Loriot et al. untersucht in einer retrospektiven klinischen Studie den möglichen zeitlichen Schwellenwert zur Identifizierung von Patienten, welche sich noch für eine Docetaxel Re-Therapie eignen</b> und kommt zu dem Schluss, dass sich hier ein Unterschied in der Dauer des Therapieansprechens der Docetaxel Re-Therapie zeigt wenn man Patienten vergleicht, bei denen es unter oder kurz nach Beendigung der Therapie (&lt;3 Monate) zu einem erneuten Krankheitsprogress gekommen ist im Vergleich zu Patienten, bei denen ein erneuter Progress frühestens 3 Monate nach Abschluss der ersten Docetaxel-Behandlung gekommen ist (Loriot, 2010).</p> <p>Zusätzlich zu den bereits dargelegten Ausführungen hat Janssen-Cilag aufgrund der vom IQWiG angeführten Argumente eine Literaturrecherche unter Berücksichtigung niederrangigerer Evidenz durchgeführt, um das zeitliche Auftreten einer Progression im Anschluss an eine Docetaxel-Therapie bei Patienten mit mCRPC, unabhängig von der Folgetherapie, näher zu untersuchen.</p> <p>Die <b>systematische Literaturrecherche</b> wurde zwischen dem 05.01. und 12.01.2012 eine systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin durchgeführt. Zur Beschreibung der genauen Beschreibung der Literatur-Recherche verweisen wir auf den anhängenden</p>	
--	--	---	--

		<p>vollständigen Report (Analytica International, 2012a).</p> <p>Für die bibliographische Literatursuche ergaben sich gesamthaft 2238 Abstrakts (802 RCTs, 810 non-RCTs, 106 systematische Reviews und HTAs und 520 unsystematische Reviews, Editorials und Letters), die von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz geprüft wurden. In die Auswertung wurden insgesamt 18 Voll-Text Artikel, 18 Abstrakts sowie 1 Poster eingeschlossen. <b>Neunzehn Studien lieferten Daten zur mittleren Zeit bis zur Progression nach vorangegangener Erstlinienbehandlung mit Docetaxel.</b> Eine vollständige Übersicht der Studien und jeweils extrahierten Daten findet sich im Anhang (Analytica International, 2012a). Die Angaben zur Zeit bis zum Auftreten einer Progression nach Beendigung der Erstlinientherapie mit Docetaxel <b>varrierten deutlich und umfassten insgesamt eine Zeitspanne von 0,7 bis 11,8 Monaten</b> (Agarwal, 2011; Ansari, 2008; Armstrong, 2010; Blesa, 2011; Buchler, 2007; Di Lorenzo, 2010b; Di Lorenzo, 2010a; Di Lorenzo, 2011; Eymard, 2007; Firek, 2010a; Gernone, 2010; Harzstark, 2011; Jankovic, 2008; Joung, 2008; Lorient, 2008; Lorient, 2010; Ohlmann, 2005; Pfister, 2008; Robert, 2011; Sevcenco, 2010)</p> <p>Darüber hinaus berichtet Sevcenko et al. in ihrer retrospektiven, unkontrollierten Studie an 51 Patienten, das die Zeit bis zum erneuten Progress nach Abschluss der Docetaxel Therapie prädikiv ist für das Ansprechen unter einer Docetaxel Retherapie. Die Therapiefreie Zeit betrug 28 Wochen vs. 19 Wochen in als „Responder“ klassifizierten Patienten vs. „Non-Respondern“. Im</p>	
--	--	--	--

		<p>Vergleich zu den hier dargestellten Ergebnissen bezüglich <b>Dauer bis zur Remission nach Erstlinienchemotherapie stellt die im AMNOG-Dossier aufgeführte Zeit bis zur Progression (Schwelle) von drei Monaten einen plausiblen und konservativen Zeitrahmen dar</b> (Sevcenco, 2010). Zusammenfassend liegen wenige klinische Daten zur Docetaxel Retherapie bei Patienten mit mCRPC vor, welche Janssen-Cilag bereits in vollem Umfang im Dossier dargestellt hat. Die nun durchgeführte erweiterte <b>Literaturrecherche konsolidiert die von Janssen-Cilag im Dossier bereits dargelegte Definition einer Docetaxel-Resistenz.</b></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der <b>zeitliche Schwellenwert von &gt;/&lt; 3 Monate</b> zur Bestimmung ob ein Patient für eine Retherapie geeignet ist oder nicht, ist unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Datenlage trotz vorhandener Unsicherheiten eine <b>akzeptable Näherung.</b></p>	
<p>S.31, Z.2-6</p> <p>S.42, Tab.15, Z.5</p>	<p>Janssen-Cilag</p>	<p><b>Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“</b> Das IQWiG merkt an, dass „<i>In der im Ergebnisteil präsentierten Zulassungsstudie zu Abirateronacetat [ ] Version 4 des FACT-P verwendet [wird], die in diesem Abschnitt zitierte Quelle [ ] zum Beleg der Validierung [ ] sich jedoch auf Version 3 [bezieht]. Es wird nicht beschrieben, ob die Validierung der Version 3 auf die Version 4 übertragbar ist.</i>“</p> <p>Das IQWiG erkennt die Resultate des FACT-P-Fragebogens nicht als zuverlässige, valide Auswertungen an, und sieht die Daten zur</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" zu machen (vgl. Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Bewertung durch das IQWiG A11-20 Abirateronacetat, 20.03.2012).</p>

		<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar an. In der Konsequenz wertet das IQWiG die verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität durch Abirateronacetat als nicht belegt.</p> <p>Diesem Argument kann Janssen-Cilag nicht folgen. <b>Der FACT-P ist einer der am besten validierten Fragebögen und in der Version 4 die bevorzugte und bestevaluierte Version (Cella, 2012).</b> Janssen-Cilag stimmt zu, dass dem Dossier nur die ursprüngliche Validierung des Fragebogens FACT-P Version 3 aus dem Jahre 1997 (Esper, 1997) beigelegt worden ist. Der Vergleich der Versionen 3 und 4 anhand der Aktualisierungen in validierenden und klinischen Forschungsarbeiten führt jedoch zu dem Ergebnis, dass Version 4 des FACT-P die bessere validierte Version ist. Deshalb sollte es auch die bevorzugte Alternative zur Datenerhebung mit dem FACT bei Prostatakarzinom sein.</p> <p>Diese Auffassung stellt Janssen-Cilag an dieser Stelle genauer dar:</p> <p>Der FACT-P, sowohl Version 3 als auch Version 4, besteht aus den vier Unterskalen des FACT-G und einer Prostatakrebs spezifischen Skala. Innerhalb der Prostatakrebs spezifischen Skala gab es zwei minimale Änderungen der Version 3 bei Änderung in Version 4. Die eine Änderung ist das Weglassen des Wortes „significant“ in der Frage “I have certain areas of my body where I experience significant pain.” (P2) (FACT-P Version 3 in Englisch wird in (Esper, 1997) dargestellt). Die Begründung für die Entscheidung dieses Wort zu streichen ist der Stellungnahme von Dr. Cella, dem</p>	
--	--	---	--

		<p>Entwickler der FACT-Skalen, zu entnehmen (Cella, 2012).</p> <p>Die zweite Änderung in der prostatakarzinom-spezifischen Skala gegenüber der Vorgängerversion ist das Weglassen einer experimentellen Gewichtungsfrage aus der ersten Version des Fragebogens (FACT-P Version 3). Diese Frage wurde nicht zur Errechnung der FACT Punktzahl verwendet, sondern nur zu Forschungszwecken abgefragt.</p> <p>Somit sind die bewerteten 12 Fragen der Prostatakrebs spezifischen Skala der Version 4 identisch mit den bewerteten 12 Fragen der Prostatakrebs spezifischen Skala der Version 3, abgesehen vom Entfernen des Wortes „significant“ in der Frage P2.</p> <p>Die anderen vier Unterskalen des FACT-P entsprechen den Unterskalen des FACT-G. Webster et al haben den FACT-G in der Version 4 validiert, mit dem Ergebnis, dass die überzeugenden psychometrischen Eigenschaften dieses Fragebogens konsistent zu den veröffentlichten Daten vorheriger Versionen sind (Webster, 1999).</p> <p>Die ersten 27 Fragen des FACT-P Version 4 sind dem FACT-G Version 4 entnommen und somit während der vergangenen 15 Jahre in Gebrauch und seit 13 Jahren validiert (Webster, 1999). Die letzten 12 prostata-spezifischen Fragen wurde fast identisch aus Version 3 entnommen und sind somit ebenfalls seit 15 Jahren validiert (Esper, 1997).</p> <p>In seiner Stellungnahme zur Validität des FACT-P Version 4 bezieht sich Cella auch auf die Verwendung</p>	
--	--	---	--

		<p>der Skala in zahlreichen klinischen Studien (Cella, 2012) und kommt zum Schluss, dass die Version 4 des FACT-P, eine Verbesserung gegenüber vorherigen Versionen bedeutet. Sie bewahrt die erforderliche Vergleichbarkeit hinsichtlich der Daten zur Validität die für Version 3 verfügbar sind und hat über die vergangenen 15 Jahre eigene Daten zur Validität angesammelt.</p> <p><b>Aus Sicht des Entwicklers gibt es deshalb keinen Anlass an der Validität von FACT-P Version 4 zu zweifeln</b> und er rät aktiv davon ab, die frühere nicht so weit entwickelte, Version 3 zu verwenden,</p> <p>Dieser Schlussfolgerung schließt sich Janssen-Cilag an und sieht die Argumente des IQWiG, dass eine nicht ausreichend validierte Version eines Fragebogens zur Messung der Lebensqualität innerhalb der klinischen Studie verwendet wurde, als nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei dem <b>FACT-P Version 4</b> handelt es sich um eine <b>ausreichend validierte Version</b> zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom. Dieser Endpunkt darf deshalb auf Grund der Argumentation, dass nur die Ergebnisse eines nicht validierten Fragebogens vorgelegt wurden, nicht aus der Bewertung ausgeschlossen werden.</p> <p>Janssen-Cilag fordert deshalb die <b>Anerkennung der Ergebnisse zur Lebensqualität durch den FACT-P Version 4</b>, die im Dossier vorgelegt worden sind.</p> <p>Abirateronacetat konnte <b>mit Ausnahme der Social/Family Well-Being Subskala in allen</b></p>	
--	--	--	--

		<p><b>Subskalen des FACT-P-Fragebogens signifikant bessere Ergebnisse (stets <math>p &lt; 0,0001</math>)</b> bei der Verbesserung des funktionellen Status und einer längeren Zeitspanne bis zur Funktionsminderung im Vergleich zu Prednison/BSC erzielen (Vergleiche Dossier Modul 4 S. 82).</p> <p>Der <b>Endpunkt „Lebensqualität“ der COU-AA-301</b> Studie ist nach der in der IQWiG-Nutzenbewertung zu Ticagrelor vorgeschlagenen Endpunktspezifischen Operationalisierung des <b>Ausmaßes des Zusatznutzens</b> für den Endpunkt Lebensqualität <b>in die Endpunktkategorie „erhebliche Verbesserung, (Kl<sub>s</sub>: 0,75)“ einzuordnen</b>. Für den FACT-P Total Scale wurde ein Hazard Ratio von 0,61 mit einem Konfidenzintervall von (0,495-0,743) erreicht. Die Auswertungen für die einzelnen Subskalen sind dem dieser Stellungnahme beiliegenden Report zu entnehmen (Hao, 2011). Dieser Report lag zum Zeitpunkt der Dossierfertigstellung der Janssen-Cilag GmbH noch nicht vor.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass <i>„die seitens des pU dargestellte Responderanalyse auf der Auswertung einer Subgruppe [beruht] (Patienten mit einem Gesamtscore <math>\leq 122</math> zu Beginn der Studienbehandlung). Der pU begründet die Beschränkung der Analyse auf die Subgruppe sowie den Trennwert für die Definition der Subgruppe nicht.“</i></p> <p>Die Durchführung einer Responder-Analyse auf Basis einer Subgruppe von Patienten, die zu Beginn der</p>	
--	--	--	--

Studienbehandlung einen Gesamtscore von  $\leq 122$  beim FACT-P Version 4 hatten, lässt sich folgendermaßen rechtfertigen: Patienten die zur Analyse bzgl. der Verbesserung auf den einzelnen Skalen des FACT-P Version 4 geeignet waren mussten einen Baseline-Wert auf oder unterhalb der Schwellen haben, die in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgeführt sind ( $\leq 122$  für den FACT-P V4 Gesamtscore). Responder sollten dann mindestens einen Follow-up Wert aufweisen, der mindestens um die Punktzahl aus der letzten Spalte in der nachfolgenden Tabelle 1 gestiegen ist (10 Punkte für den FACT-P Gesamtscore).

**Table 1. FACT-P Improvement Outcomes: Thresholds for Eligibility and Improvement**

Scale/Sub-Scale	Baseline score eligibility threshold for improvement analyses	Minimum increase from baseline required to meet definition of improvement
FACT-P Total Scale	$\leq 122$	10
Physical Well-Being (PWB)	$\leq 25$	3
Social/Family Well-Being (SFWB)	$\leq 21$	3
Emotional Well-Being (EWB)	$\leq 13$	3
Functional Well-Being (FWB)	$\leq 19$	3
FACT-G (General) Scale	$\leq 88$	9
Prostate Cancer Subscale (PCS)	$\leq 34$	3
Trial Outcome Index (TOI)	$\leq 79$	9

		<p>Die maximalen Baseline-Werte für den Einschluss der Patienten in die Auswertung der Verbesserung der FACT-P Scores (z. B. <math>\leq 122</math> für den FACT-P Gesamtscore) wurden durch Subtraktion einer halben Standardabweichung vom Mittelwert einer Referenzstichprobe von 96 Prostatakrebs-Patienten bestimmt (Esper, 1997).</p> <p>So wurde beispielsweise die Schwelle von 122 durch Subtraktion von 8,15 (die halbe Standardabweichung) aus dem Durchschnittswert von 130,5 ermittelt.</p> <p>Zur Auswertung der COU-AA-301-Studie wurde die Auswertung der Verbesserung der Lebensqualität nur in dieser Subgruppe durchgeführt, da die Lebensqualität des einzelnen Patienten zu Beginn der Studie relativ niedrig sein muss, um eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen zu können. Diese Schwelle wurde gewählt, weil durchgehend gezeigt wurde, dass eine halbe Standardabweichung eine konservative Schätzung für die minimal important difference ist (Sloan, 2003). Wenn Patienten Angaben machten, die mehr als eine halbe Standardabweichung unter dem Mittelwert aus der Referenzstichprobe lagen, dann war das ein Hinweis auf relativ schlechte Lebensqualität.</p> <p>Die Grenzen für eine Verschlechterung oder eine Verbesserung innerhalb des FACT-P Gesamtwertes basieren auf einer Veröffentlichung von Cella et al, die klinisch bedeutsame Änderungswertewerte in einer Stichprobe von Prostatakrebspatienten mit Hilfe einer</p>	
--	--	---	--

		<p>Verankerungsmethodik liefern (Änderung um 10 Punkte für den FACT-P Gesamtwert) (Cella, 2009).</p> <p>Die FACT-G Skalen (PWB, SFWB, EWB, FWB und der FACT-G) wurden in diesem Artikel nicht angesprochen, so dass die klinisch bedeutsamen Änderungswerte für diese Skalen auf einer halben Standardabweichung aus einer Stichprobe einer früheren Studie beruhen, in der eine große Stichprobe der Gesamtbevölkerung den FACT-G ausgefüllt hat (Cella, 2003).</p> <p>Standardabweichungen (zurück normalisiert auf ihre ursprünglichen Skalen von 0-100) für die PWB, SFWB, EWB, FWB und FACT-G sind 5,35 Punkte, 6,80 Punkte, 4,78 Punkte, 6,83 Punkte und 18,04 Punkte, respektive (Cella, 2003). Diese Standardabweichungen sind nahe der Baseline-Werte in der COU-AA-301-Studie. Eine halbe Standardabweichung entspricht einer Änderung von 0,5 Punkten in der Effektgröße. Mit dieser Verteilungstechnik zur Bestimmung der klinisch bedeutsamen Änderungswerte ergaben sich Werte von ca. 3 Punkten für PWB, SFWB, EWB und FWB und etwa 9 Punkte für den FACT-G.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><b>Janssen-Cilag sieht die Wahl der Subgruppe (Patienten mit einem Gesamtscore <math>\leq</math> 122 zu Beginn der Studienbehandlung) durch die obigen Ausführungen hinreichend begründet sowohl was die Beschränkung der Analyse auf die Subgruppe sowie den Trennwert für die Definition der Subgruppe betrifft.</b> Deshalb geht Janssen-Cilag davon aus, dass die Einteilung in Subgruppen die Bewertung</p>	
--	--	--	--

		<p>der Lebensqualität nicht beeinträchtigt.</p> <p>Darüber hinaus kommentiert das IQWiG auf Seite 42, Tabelle 15 der IQWiG-Nutzenbewertung-Abirateronacetat die Daten der COU-AA-301-Studie für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Janssen-Cilag behält sich vor, diese Punkte im Rahmen des weiteren Nutzenbewertungsverfahrens zu adressieren.</p>	
S.43, Tab.15, Z.3	Janssen-Cilag	<p><b>Endpunkt Fatigue</b></p> <p>Aus der Nutzenbewertung des IQWiG ist zu entnehmen, dass „<i>der pU [ ] Daten zum Brief Fatigue Inventory (BFI) [berichtet]. Es werden Daten zu „BFI Intensität“ und „BFI Interferenz“ operationalisiert als „Verbesserung“ und „Progression“ dargestellt</i>“. Das IQWiG bemängelt, dass „<i>diese <b>Operationalisierungen [ ] jedoch nicht definiert [werden], weshalb eine Überprüfung der zur Dichotomisierung verwendeten Kriterien nicht möglich ist.</b></i>“</p> <p>Janssen-Cilag möchte dieser Anmerkung Rechnung tragen und die Definition der Operationalisierung weiter ausführen. Der Fragebogen zum Symptom der Fatigue, der BFI, besteht aus drei Fragen zur Intensität der Fatigue und aus sechs Fragen zu den Auswirkungen von Fatigue auf die Fähigkeit des Patienten seinen Alltag zu bewältigen. Jede Frage verweist auf die letzten 24 Stunden als Bezugszeitraum und wird auf einer 11-Punkte-Skala bewertet, wobei höhere Werte mit höherer Fatigue-Intensität oder höherer Beeinträchtigung durch Fatigue verbunden sind.</p> <p>Für jede Analyse, die durchgeführt wurde, wurden die</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für den Endpunkt "Fatigue" zu machen (vgl. Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Bewertung durch das IQWiG A11-20 Abirateronacetat, 20.03.2012).</p>

		<p>folgenden zwei Auswirkungen von Fatigue aus dem BFI abgeleitet und ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schlimmste <b>Fatigue Intensität</b>: Frage 3 aus dem BFI, höchstes Niveau an Fatigue-Intensität innerhalb der letzten 24 Stunden, bewertet auf eine Intensitäts-Skala von 0 (keine Fatigue) bis 10 (Fatigue so schlimm, wie man sie sich vorstellen kann).</li> <li>• <b>Fatigue-Interferenz</b>: der Durchschnittswert für die sechs Auswirkungen von Fatigue (Fragen 4A bis 4F). Bei jeder Frage soll der Patient bewerten, inwieweit Fatigue einen anderen funktionalen Aspekt seines Lebens beeinträchtigt (z. B. allgemeine Aktivität, Stimmung, normale Arbeit, Beziehungen zu anderen Menschen, etc.). Diese Abschätzung bezieht sich auf die vergangenen 24 Stunden und wird gemessen auf einer Skala von 0 (nicht beeinträchtigt) bis 10 (völlig beeinträchtigt). Ein Fatigue-Interferenzwert innerhalb der COU-AA-301-Studie wurde nur berechnet, wenn mindestens 50% der sechs Fragen beantwortet waren.</li> </ul> <p>Die Endpunkte im BFI, die zur Definition der Fatigue-Progression angewandt werden, sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progression der schlimmsten Fatigue-Intensität: Patienten hatten an zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen im Wert für die BFI Frage 3 (Schlimmste Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden) um mindestens 2 Punkte seit Studienbeginn zugenommen.</li> </ul>	
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Progression der Fatigue-Intensität: Das Zeitintervall ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Nachsorgeuntersuchungen an der die obige Definition zutrifft.</li> <li>• Progression der Fatigue-Interferenz: Patienten hatten an zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen auf der BFI-Interferenz Skala einen Wert der um mindestens 1,25 Punkte seit Studienbeginn zugenommen hat.</li> <li>• Zeit bis zur Progression der Fatigue-Interferenz: Das Zeitintervall ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Nachsorgeuntersuchungen an der die obige Definition zutrifft.</li> </ul> <p>Darüber hinaus wurden die <b>Symptomlinderung mit dem BFI erfasst</b> und folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der schlimmsten Fatigue-Intensität: zur Auswertung geeignete Patienten hatten zu Studienbeginn einen Ausgangswert von 5 oder mehr bei der BFI Frage 3 (Schlimmste Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden). Eine Verbesserung wurde dann festgestellt, wenn diese Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen in der BFI Frage 3 einen Wert hatten, der um mindestens 2 Punkte seit Studienbeginn abgenommen hat.</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung der schlimmsten Fatigue-Intensität: Das Zeitintervall ab dem</li> </ul>	
--	--	---	--

		<p>Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Nachsorgeuntersuchungen an der die obige Definition zutrifft.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Fatigue-Interferenz: zur Auswertung geeignete Patienten hatten zu Studienbeginn einen Ausgangswert von 5 oder mehr auf der BFI Interferenz Skala. Eine Verbesserung wurde dann festgestellt, wenn diese Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen einen Wert auf der BFI-Interferenz Skala hatten, der um mindestens 1,25 Punkte seit Studienbeginn abgenommen hat.</li> <li>• Zeit bis zur Verbesserung der Fatigue-Interferenz: Das Zeitintervall ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Nachsorgeuntersuchungen an der die obige Definition zutrifft.</li> </ul> <p>Die Methodik für die Auswahl dieser Schwellenwerte für die Progression und Linderung der Fatigue anhand der BFI Fatiguemaße, wurde nach einer Diskussion mit dem <b>Entwickler des BFIs (und BPIs), Dr. Charles S. Cleeland</b> festgelegt. Die Entscheidung, eine minimale Änderung von 2 Punkten in den Definitionen der Progression und Linderung für die Frage nach der schlimmste Fatigue-Intensität zuzulassen, basiert auf den Verteilungs-eigenschaften der Werte zu Studienbeginn für diese Frage.</p> <p>Die Standardabweichung zu Studienbeginn des Wertes der Frage nach der schlimmsten Fatigue Intensität in der COU-AA-301-Studie betrug 2,6 Punkte. Eine halbe</p>	
--	--	---	--

	<p>Standardabweichung dieses Wertes würde einer Effektgröße von 0,5 Punkten entsprechen, dem Wert der oft verwendet wird um Schwellenwerte für wichtige Änderungen basierend auf einer Verteilungsmethodik zu rechtfertigen (Sloan, 2003). Deshalb kann eine Änderung von etwa 1,3 Punkten bei der Frage 3 des BFI zur schlimmsten Fatigue als eine maßgebliche Veränderung angesehen werden. Auf der Skala gibt es allerdings nur 11 Antwortmöglichkeiten zu dieser Frage, von Null (0) bis zehn (10) durchgehend. Da es somit nicht möglich ist eine Veränderung von 1,3 Punkten festzustellen, wurde eine Punktwertänderung von 2 Punkten benötigt, um als maßgebliche Veränderung zu gelten. Diese Festlegung kann somit als relativ konservativ angesehen werden.</p> <p>Zusätzlich wurde ein minimaler Wert von 5 zu Studienbeginn bei der Frage zur schlimmsten Fatigue-Intensität und der Fatigue-Interferenz Skala vorausgesetzt um in die Auswertung zur Symptomlinderung eingeschlossen zu werden. Diese Schwelle wurde ebenfalls auf Basis einer Diskussion mit dem Entwickler des BFI, Dr. Charles S. Cleeland bestimmt. Auf der Grundlage seiner Kenntnisse und Erfahrungen mit dem BFI wurde dieser Grenzwert gewählt, um sicherzustellen, dass nur Patienten mit mindestens "moderater" und damit aussagekräftiger Fatigue in diese Analysen einbezogen wurden. Dieser Ansatz gründet darauf, dass es vernünftig ist zu verlangen, dass sich die Patienten mindestens im Zustand moderater Fatigue befinden müssen, bevor man analysiert, ob ihre Fatigue sich während der</p>	
--	--	--

	<p>Studiendauer verbessert hat. Mehrere Publikationen zeigen, dass Punktwerte von 4-6 als "moderate" Fatigue angesehen werden (Mendoza, 1999; Yun, 2008). Mit dem Grenzwert von 5 wurde somit ein relativ konservativer Ansatz gewählt um zu gewährleisten, dass sich alle Patienten mindestens in einem moderaten Zustand der Fatigue befinden.</p> <p>Frühere Studien haben ebenfalls einen Wert von <math>\geq 4</math> für die Definition eines klinisch relevanten Maßes für Fatigue angenommen (Vickers, 2004). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass wenn Patienten einen <b>Wert von <math>\geq 4</math> auf der "schlimmste Fatigue"-Skala haben</b>, sie auch mehr unter den Symptomen leiden und eine niedrigere Lebensqualität haben (Hwang, 2002).</p> <p><i>„Außerdem wird [dem IQWiG] nicht klar, weshalb nur etwa <b>50 % der Patienten der ITT-Population</b> in die Analyse (Tabelle 4-12I, Modul 4) eingegangen sind.“</i></p> <p>Wie bereits erläutert, wurde es als sinnvoll erachtet nur die <b>Subgruppe der Patienten einzuschließen</b>, die sich nach der o.g. Definition zum Zeitpunkt des Studienbeginns <b>zumindest in einem Zustand „moderater“ Fatigue</b> befanden.</p> <p>Fatigue wird momentan als das am häufigsten unerwünscht auftretende körperliche Symptom einer Krebserkrankung und –behandlung angesehen (Carelle, 2002; Cella, 2001) das kausal eng mit einer Anämie verbunden ist (Cella, 1998; Portenoy, 1999) und auch nicht zu vermeiden ist (Lau, 2004).</p>	
--	---	--

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Janssen-Cilag fordert die <b>Anerkennung der mit dem BFI gemessenen Ergebnisse zur Fatigue</b> bei Prostatakarzinom-Patienten, die im Dossier zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat gemäß § 35a SGB V vorgelegt worden sind.</p> <p>Für Abirateronacetat/Prednison/ BSC konnten <b>signifikant bessere Ergebnisse sowohl für die BFI-Intensität (<math>p &lt; 0,005</math>)</b> als auch für die BFI-Interferenz bei einer längeren Zeitspanne bis zur Funktionsminderung im Vergleich zu Prednison/BSC erzielen (Vergleiche auch Dossier Modul 4 S. 82) (Hao, 2011)</p> <p>Der <b>Endpunkt „Fatigue“ der COU-AA-301</b> Studie ist nach der in der IQWiG-Nutzenbewertung zu Ticagrelor vorgeschlagenen Endpunktspezifischen Operationalisierung des <b>Ausmaßes des Zusatznutzens</b> für den Endpunkt Schwerwiegende Symptome(bzw. schwere Symptome) <b>in die Endpunktkategorie „beträchtliche Verbesserung, (<math>KI_s: 0,90</math>)“ einzuordnen.</b> Für die BFI-Intensität wurde ein Hazard Ratio von 0,70 mit einem Konfidenzintervall von (0,55-0,90) und für die BFI-Interferenz ein Hazard Ratio von 0,66 mit einem Konfidenzintervall von (0,51-0,84) erreicht. Die Auswertungen sind dem dieser Stellungnahme beiliegenden Report zu entnehmen (Hao, 2011). Dieser Report lag zum Zeitpunkt der Dossierfertigstellung der Janssen-Cilag GmbH noch</p>	
--	--	--	--

		nicht vor.	
S.52, Z.13-25	Janssen-Cilag	<p><b>Surrogatendpunkte</b></p> <p>Das IQWiG lehnt den Einbezug der Surrogatendpunkte rPFS, Ansprechen des PSA und Zeit bis zur PSA-Progression „aufgrund der fehlenden bzw. nicht ausreichenden Begründung/Validierung“ ab. Dieser Betrachtung des Instituts stimmt Janssen-Cilag nicht zu.</p> <p>Janssen-Cilag hat in Modul 4.5.4 des Dossiers die Einbeziehung und die Verwendbarkeit der Surrogatendpunkte ausführlich begründet. Janssen-Cilag akzeptiert die Vorgehensweise des IQWiG nicht und kündigt jetzt schon an, zu einem späteren Zeitpunkt die wissenschaftliche Diskussion hierzu erneut aufzugreifen. Diesbezüglich behält sich Janssen-Cilag ausdrücklich vor Informationen nachzuliefern.</p>	Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat zum derzeitigen Zeitpunkt keine Änderung.
S.39 Z.26-29	Janssen-Cilag	<p><b>Repräsentativität der COU-AA-301-Studie für die Docetaxel-Retherapie-Population</b></p> <p>Das IQWiG stellt auf Seite 39 fest, dass die Zulassungsstudie „<i>COU-AA-301 jedoch nicht geeignet ist [ ] Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu treffen. Hierzu fehlt der Therapievergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.</i>“</p> <p><b>Wie an anderer Stelle in der vorliegenden Stellungnahme bereits dargelegt eignet sich die COU-AA-301-Studie, um Aussagen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateronacetat für die Docetaxel Retherapie-Population zu treffen.</b> Der vom IQWiG geforderte Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ist von Janssen-Cilag auf</p>	<p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (vgl. Seiten 31 - 33).</p> <p>Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" durch den G-BA nicht vorgenommen.</p>

		<p>Basis der best- verfügbaren Evidenz geführt worden. Ein <b>direkter Vergleich der Behandlung mit Abirateronacetat gegenüber der Docetaxelretherapie</b> in einer randomisiert kontrollierten Studie ist wie bereits erläutert zum Zeitpunkt der Planung der COU-AA-301-Studie <b>ethisch nicht vertretbar gewesen</b>, wir verweisen hier erneut auf die dem G-BA bereits vorliegende <b>EMA Bewertung</b> Question 5 d) „The acceptability of the proposed treatment arm (abiraterone acetate 1000 mg daily in combination with prednisone / prednisolone 10 mg daily) and control arm (prednisone / prednisolone and placebo)“. Hier führte Janssen-Cilag gegenüber der EMA aus, das in dieser Behandlungssituation des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie keine etablierte Standard-Therapie existiert. Darüber hinaus werden in dieser Patientenpopulation Kortikosteroide häufig routinemäßig in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt und werden im Allgemeinen nach Abschluss der Chemotherapie im palliativen Setting trotz Progress der malignen Erkrankung fortgesetzt. Konsequenterweise werden sowohl der Abirateronacetat- als auch der Placebo-Behandlungsarm Prednison/Prednisolon in einer relativ niedrigen Dosierung (5 mg zweimal täglich) erhalten. Dieser Einschätzung folgte die EMA und kommentierte: <b>„Placebo in Kombination mit Prednison ist derzeit als akzeptabel anzusehen da keine andere Behandlungsoption verfügbar ist.“</b> (European Medicines Agency, 2007).</p>	
--	--	---	--

		<p>Die Behandlungssituation von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Versagen einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie hat sich durch die kürzlich erfolgte Zulassung von Cabazitaxel verändert. Dies ist in der derzeit in Überarbeitung befindlichen Konsultationsfassung der Interdisziplinären S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms entsprechend gewürdigt. Hier wird Patienten nach Versagen einer Chemotherapie zur weiteren Behandlung im Sinne einer Zweitlinientherapie Abirateronacetat oder Cabazitaxel vorrangig empfohlen (Evidenzgrad A, (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2011)). Eine Docetaxel Retherapie im Sinne „Weiterer zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.“ Ist hingegen lediglich mit dem Evidenzgrad „0“ bewertet worden. Weiter führt die Leitlinie hierzu aus, das „Die genannten Regime zeigten bisher keinen Überlebensvorteil. Vor allem aus diesem Grund wird der Stellenwert anderer Therapiekombinationen als nachrangig angesehen. Gegen einen palliativen Einsatz beim Fehlen einer lebensverlängernden Wirkung sprechen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel kann insbesondere bei Patienten mit primär gutem Ansprechen auf diese Therapie erwogen werden.“ (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2011)</p> <p><b>Aus dieser Bewertung der aktuell verfügbaren Therapien wird deutlich, das auch zum jetzigen</b></p>	
--	--	--	--

		<p><b>Zeitpunkt eine randomisiert kontrollierte Studie zum Vergleich von Abirateronacetat+Prednison/Prednisolon bei Patienten mit progredienter Erkrankung nach einer Docetaxel-Erstlinientherapie mit einer Docetaxel Retherapie und Prednison/Prednisolon ethisch vor allem aufgrund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen einer Retherapie mit Docetaxel nicht vertretbar erscheint.</b> Aus diesen Überlegungen ist zwangsläufig zu folgern, dass eine Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber einer Docetaxel Retherapie auf Basis der bereits von Janssen-Cilag im Dossier dargestellten Datenlage erfolgen muss.</p> <p><u>vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><b>Die Zulassungsstudie „COU-AA-301 ist geeignet, um Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu treffen.“</b></p>	
<p>S. 19 ff S.35 Z.32-35 S.37 ff</p>	<p>Janssen-Cilag</p>	<p><b><u>Fehlende Studienregisterrecherche</u></b></p> <p>Wie bereits im Allgemeinen Teil der vorliegenden Stellungnahme begründet, schließt sich Janssen-Cilag nicht der Auffassung des IQWiG an, die <b>indirekten Vergleiche</b> seien aufgrund des Fehlens der Suche in den Studienregistern <b>aus der Bewertung faktisch auszuschließen</b>. Diese Recherche in Studienregistern ist nicht als gesetzliche "Kardinalangabe" zu verstehen, deren Fehlen eine Bewertung des Zusatznutzens verhindern und so zur Unvollständigkeit des Dossiers i.S.d. § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V führen würde. Der</p>	<p>Siehe Ausführungen Seiten 31 -33.</p>

		<p><b>pharmazeutische Unternehmer</b> kann eine derartige Recherche ohne weiteres während des Nutzenbewertungsverfahrens <b>nachreichen</b> (sofern das IQWiG eine derartige Recherche nicht ohnehin selbst gemacht hat). Es handelt sich dabei um eine <b>inhaltliche Ergänzung der Begründung des Zusatznutzens</b>, zu deren Zweck das Stellungnahmeverfahren nach § 35a Abs. 3 Satz 2, 92 Abs. 3a SGB V gerade dient. Eben dies geschieht, wenn Janssen-Cilag mit dieser Stellungnahme die Recherche in den Studienregistern und deren Ergebnisse nachreicht.</p>	
<p>S. 19 ff S.35 Z.32-35 S.37 ff</p>	<p>Janssen-Cilag</p>	<p><b><u>Recherche in Studienregistern – weitere Untersuchungen</u></b></p> <p>Das IQWiG hat die von Janssen-Cilag zur Untersuchung des Zusatznutzens für die <b>Docetaxel-Retherapie-Population</b> vorgelegten indirekten Vergleiche und weitere Untersuchungen wegen der versehentlich fehlenden Recherche in Studienregistern nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Janssen Cilag <b>reicht mit dieser Stellungnahme die Recherche in den Studienregistern</b> für den Abschnitt „weitere Untersuchungen“, Modul 4.3.2.3 nach (Analytica International, 2012b)</p> <p>Die im Dossier unter 4.2.3. beschriebene systematische Literaturrecherche vom 29.08.2011 wurde hinsichtlich der Wirksamkeit einer Docetaxel-haltigen Zweitlinientherapie bei Patienten mit mCRPC nach einer bereits vorangegangenen Chemotherapie mit Docetaxel im Hinblick auf niedrigere Evidenzstufen am 09.01.2012 um eine Registersuche ergänzt. Die vollständige</p>	<p>Siehe Ausführungen Seiten 31 -33.</p>

		<p>Dokumentation der Studienregisterrecherche hängt dieser Stellungnahme an.(Analytica International, 2012b)</p> <p>Hierfür wurden für Docetaxel auch nicht randomisierte vergleichende sowie unkontrollierte Studien berücksichtigt (gemäß Ein- und Ausschlusskriterien Tabelle 4-B aus Modul 4 A des Dossiers).</p> <p>Zur Identifikation weiterer, eventuell noch laufender oder bisher unveröffentlichter Studien zur Verwendung im Kapitel weitere Untersuchungen wurden Recherchen entsprechend den Vorgaben in den folgenden Studienregistern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicaltrials.gov (<a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a>),</li> <li>• International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>),</li> <li>• ClinicalStudyResults.org (<a href="http://www.clinicalstudyresults.org/home/">http://www.clinicalstudyresults.org/home/</a>), war zum Zeitpunkt der Registersuche nicht verfügbar</li> <li>• Deutsches Krebsstudienregister der Deutschen Krebsgesellschaft e.v. (DKSR) (<a href="http://www.studien.de/uebersicht.php">http://www.studien.de/uebersicht.php</a>)</li> <li>• EU Clinical Trials Register (<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>).</li> </ul> <p>Eine Suche in ClinicalStudyResults war zum Zeitpunkt der Registersuche nicht möglich, da dies nicht mehr als öffentlich zugängliches Register zur Verfügung steht.</p> <p>Die Suche in den übrigen Registern wurde am 09.01.2012 in jedem Studienregister einzeln</p>	
--	--	--	--

		<p>durchgeführt. Jedes Studienregister wurde mit einer der jeweiligen Suchmaske angepassten Suchstrategie nach Docetaxel-Studien durchsucht. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen der Suchstrategie wie etwa hinsichtlich eines bestimmten Zeitraumes wurden nicht vorgenommen.</p> <p>Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion gelöst. Als relevant erachtete Studien wurden dem Studienpool zugeführt.</p> <p>Insgesamt wurden bei der Suche in den Studienregistern 613 randomisierte klinische Studien (RCTs), nicht-randomisierte vergleichende und nicht-vergleichende Studien identifiziert; davon erfüllt allerdings nur eine Studie (vgl. Tabelle 4-Q3), die definierten Einschlusskriterien (vgl. Tabelle 4-B aus Modul 4 A des Dossier). Hierbei handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Beobachtungsstudie mit Docetaxel. Diese wurde aufgrund des unklaren Rekrutierungsstatus der Studie und der fehlenden Veröffentlichung von Ergebnissen, nicht in die Auswertung aufgenommen.</p>	
--	--	---	--

		<p>Tabelle 4-Q3: Studien aus der Suche in Studienregistern für weitere Untersuchungen:</p> <table border="1" data-bbox="562 328 1373 767"> <thead> <tr> <th data-bbox="562 328 725 564">Studienbezeichnung</th> <th data-bbox="725 328 960 564">Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</th> <th data-bbox="960 328 1189 564">Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)</th> <th data-bbox="1189 328 1373 564">Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.<sup>b</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="562 564 725 667">Nicht kontrollierte Studie</td> <td data-bbox="725 564 960 667"></td> <td data-bbox="960 564 1189 667"></td> <td data-bbox="1189 564 1373 667"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 667 725 767">NCT00271687</td> <td data-bbox="725 667 960 767">clinicaltrials.gov (Alberta Health Services, 2010)</td> <td data-bbox="960 667 1189 767">n.a.</td> <td data-bbox="1189 667 1373 767">nein</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="562 767 1373 940"> a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.  n.a. Rubrik nicht anwendbar </p> <p data-bbox="562 995 1373 1139"> Der <b>Studienpool</b> für weitere Untersuchungen <b>bleibt</b> hiermit auch nach ergänzender Suche in Studienregistern 3 Monate über das Datum der Dossiereinreichung hinaus <b>unverändert</b>. </p>	Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )	Nicht kontrollierte Studie				NCT00271687	clinicaltrials.gov (Alberta Health Services, 2010)	n.a.	nein	
Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )												
Nicht kontrollierte Studie															
NCT00271687	clinicaltrials.gov (Alberta Health Services, 2010)	n.a.	nein												
S. 19 ff S.34 Z.34-36 S.37 ff	Janssen-Cilag	<p data-bbox="562 1158 1373 1235"> <u><b>Recherche in Studienregistern – indirekte Vergleiche</b></u> </p> <p data-bbox="562 1251 1373 1437"> Das IQWiG hat die von Janssen-Cilag zur Untersuchung des Zusatznutzens für die <b>Docetaxel-Retherapie-Population vorgelegten indirekten Vergleiche</b> und weitere Untersuchungen wegen der versehentlich fehlenden Recherche in Studienregistern <b>nicht für die</b> </p>	Siehe Ausführungen Seiten 31 -33.												

		<p><b>Nutzenbewertung herangezogen.</b></p> <p>Janssen Cilag <b>reicht</b> mit dieser Stellungnahme die <b>Recherche in den Studienregistern</b> für den Abschnitt „Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien“, Modul 4.3.2.1 <b>nach</b> (Analytica International, 2012b):</p> <p>Die im Dossier unter 4.2.3. beschriebene systematische Literaturrecherche vom 29.08.2011 wurde hinsichtlich der Wirksamkeit einer Docetaxel-haltigen Zweitlinientherapie bei Patienten mit mCRPC nach einer bereits vorangegangenen Chemotherapie mit Docetaxel im Hinblick auf niedrigere Evidenzstufen am 09.01.2012 um eine Registersuche ergänzt. Die vollständige Dokumentation der Studienregisterrecherche hängt dieser Stellungnahme an (Analytica International, 2012b).</p> <p>Janssen-Cilag beschreibt im Folgenden die durchgeführte Registersuche, Ergebnisse zu nicht randomisiert vergleichenden Studien (vgl. Dossier Modul 4A, 4.3.2.2).</p> <p>Zur Identifikation weiterer, eventuell noch laufender oder bisher unveröffentlichter Studien zur Verwendung im indirekten Vergleich wurden Recherchen entsprechend den Vorgaben in den folgenden Studienregistern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicaltrials.gov (<a href="http://clinicaltrials.gov/">http://clinicaltrials.gov/</a>),</li> <li>• International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>),</li> </ul>	
--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"><li>• EU Clinical Trials Register (<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>)</li><li>• Deutsches Krebsstudienregister der Deutschen Krebsgesellschaft e.v. (DKSR) (<a href="http://www.studien.de/uebersicht.php">http://www.studien.de/uebersicht.php</a>)</li><li>• ClinicalStudyResults.org (<a href="http://www.clinicalstudyresults.org/home/">http://www.clinicalstudyresults.org/home/</a>).</li></ul> <p>Eine Suche in ClinicalStudyResults war zum Zeitpunkt der Registersuche nicht möglich, dies nicht mehr als öffentlich zugängliches Register zur Verfügung steht.</p> <p>Die Suche in den übrigen Registern wurde am 09.01.2012 in jedem Studienregister einzeln durchgeführt. Jedes Studienregister wurde mit einer der jeweiligen Suchmaske angepassten Suchstrategie nach Studien mit Docetaxel in der Zweitlinientherapie nach vorangegangener Behandlung mit Docetaxel durchsucht. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen der Suchstrategie wie etwa hinsichtlich eines bestimmten Zeitraumes wurden nicht vorgenommen.</p> <p>Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Tabelle 4-B aus Modul 4 A des Dossier) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion gelöst. Als relevant erachtete Studien wurden dem Studienpool zugeführt.</p>	
--	--	---	--

Insgesamt wurden bei der Suche in den Studienregistern 613 randomisierte klinische Studien (RCTs), nicht-randomisierte vergleichende und nicht-vergleichende Studien gefunden, die sich wie folgt verteilt haben:

- Clinicaltrials.gov 284 Studien
- ClinicalTrialsRegister.eu 36 Studien
- ICTRP (WHO Register) 279
- Deutsches Krebsstudienregister 14 Studien

In den Studienregistern wurden zwei Studien gefunden (vgl. Tabelle 4-Q2), die den definierten Einschlusskriterien genügten (vgl. Tabelle 4-B aus Modul 4 A des Dossier). Diese befinden sich jedoch noch in der Rekrutierungsphase oder sind noch nicht abgeschlossen, somit waren keine Ergebnisse verfügbar und sie wurden nicht dem Studienpool hinzugefügt.

Tabelle 4-Q2: Studien aus der Suche in Studienregistern für den indirekten Vergleich:

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
RCTs			
NCT01188187	clinicaltrials.gov (Teva Pharmaceutical Industries, 2011)	n.a.	nein

		NCT0108361 5	clinicaltrials.gov (OncoGenex Technologies, 2012)	n.a.	nein	
		<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt. n.a. Rubrik nicht anwendbar</p> <p>Daraus folgend liegen keine weiteren, nicht bereits im Dossier identifizierten, vergleichenden Studien vor. Tabellen 4-I, 4-J, 4-K und 4-13 in Modul 4 des Dossiers vom 30.9.2011 bleiben unverändert. Der Studienpool für den indirekten Vergleich bleibt hiermit auch nach ergänzender Suche in Studienregistern 3 Monate über das Datum der Dossiereinreichung hinaus unverändert.</p> <p><b>Konsequenzen für die Nutzenbewertung:</b></p> <p>Der <b>Studienpool für den indirekten Vergleich</b> bleibt wie im Dossier vorgelegt <b>unverändert</b>.</p> <p>Janssen-Cilag hat im Dossier bereits ausführlich beschrieben, dass sich die Studie von Saad 2011 nicht für die Durchführung eines quantitativen indirekten Vergleichs eignet. Das IQWiG folgt dieser Einschätzung in der IQWiG-Nutzenbewertung Abirateronacetat.</p>				
S. 19 ff S.35 Z.32-35 S.37 ff	Janssen-Cilag	<p><b>Aussagekraft der Nachweise für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie für den Nachweis des Zusatznutzens durch einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich.</b></p> <p>Nach § 6 Abs. 2 und 3 des 5. Kapitels der</p>			<p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen</p>	

	<p>Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den <b>internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin</b> ergeben. Dabei soll es sich vorzugsweise um eine Therapie handeln, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>In seiner Beratungsanfrage vom 01. August 2011 (Janssen-Cilag, 2011) <b>hat Janssen-Cilag deutlich gemacht</b>, dass es in dem angefragten Anwendungsgebiet „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“ <b>keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer mit belegtem Patientennutzen verbundenen Therapie gibt, wie dies § 6 VerfO grundsätzlich vorsieht</b>. Es stehen für diese Patienten – mit Ausnahme des kürzlich eingeführten Cabazitaxel – lediglich supportive und palliative Behandlungsoptionen zur Verfügung. Auch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) hat Janssen-Cilag bestätigt, dass zum Zeitpunkt der Studieninitiierung der COU-AA-301-Studie keine Vergleichstherapie in der Zweitlinientherapie für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom etabliert war (European Medicines Agency, 2007)</p> <p>Der <b>G-BA</b> ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dieser Auffassung teilweise gefolgt.</p>	<p>Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (vgl. Seiten 31 - 33).</p> <p>Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde für die Patientengruppe "Docetaxel-Rethapie" durch den G-BA nicht vorgenommen.</p>
--	---	---

		<p>Er hat jedoch für die Patientengruppe „Docetaxel-Retherapie“ den <b>„Rechallenge“</b>, <b>also die erneute Docetaxel-Therapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt</b>. Insoweit hat der G-BA bewusst eine Vergleichstherapie bestimmt, für deren Einsatz lediglich <b>niederrangige Evidenz der Evidenzstufe IV verfügbar</b> ist. Im Beratungsgespräch hat der G-BA, auf Nachfrage von Janssen-Cilag, dargestellt, dass <b>im Falle der Nicht-Verfügbarkeit von direkten Vergleichsstudien</b> nicht-adjustierte indirekte Vergleiche eingesetzt werden sollten. Es seien die <b>bestverfügbaren Daten</b> heranzuziehen, dies könnten auch historische Daten sein. Die Wahl der für den Vergleich herangezogenen Methode läge im Ermessen des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Obwohl in Übereinstimmung mit der EMA davon auszugehen ist, dass für das angefragte Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne einer mit belegtem Patientennutzen verbundenen Therapie existiert, hat Janssen-Cilag im Dossier die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß dieser Festlegung des G-BA benannt, um zu einer raschen Fortführung des Nutzenbewertungsverfahrens zu gelangen.</p> <p>Randomisiert kontrollierte Studien sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt worden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Ist die auf randomisierten kontrollierten Studien basierende</p>	
--	--	--	--

	<p>Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (z.B. kleine Fallzahl, wenige Ereignisse, hohes Verzerrungspotenzial) werden ggf. <b>vom IQWiG auch verfügbare niederrangige Interventionsstudien herangezogen</b>. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber ggf. bestärken (IQWiG, 2012b).</p> <p>Dieses Vorgehen scheint auch für die hier zugrundeliegende Fragestellung gerechtfertigt, da sich erst mit der Zulassung von Abirateronacetat und Cabazitaxel eine völlig neue Therapiesituation ergeben hat.</p> <p>Für den <b>erneuten Einsatz von Docetaxel hat Janssen-Cilag im Dossier somit die bestverfügbare Evidenz – auch nach den Kriterien des IQWiG - vorgelegt</b>, nämlich die randomisierte Studie von Saad et al. und vier einarmige nicht vergleichende Studien (Ansari, 2008; Di Lorenzo, 2011; Eymard, 2010; Lorient, 2010; Saad, 2011).</p> <p>Nach Auswertung der Studie von Saad et al (Saad, 2011) hat Janssen-Cilag festgestellt, dass aus methodischen Gründen <b>kein gesicherter Nutzen für die Docetaxel-Retherapie aus einem adjustierten indirekten Vergleich ableitbar</b> ist. Diese Einschätzung wird auch vom IQWiG geteilt.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Abirateronacetat heißt es, dass aufgrund der verschiedenen Mängel in der Studie</p>	
--	--	--

		<p>Saad et al. ein quantitativer adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich sei (Hohes Verzerrungspotential durch nicht adäquate Intervention und Mängel in der Präzision aufgrund der Studiengröße).</p> <p>Um dennoch den Anforderungen des G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerecht zu werden, hat <b>Janssen-Cilag daher notwendigerweise auf die beste verfügbare Evidenz, die vier einarmigen Studien, zurückgegriffen und einen narrativen, nicht- adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt.</b> Eine ausführliche Begründung findet sich in Modul 4.5.2 des Dossiers.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist <b>nicht nachvollziehbar</b>, warum das IQWiG in seiner Dossierbewertung feststellen kann, dass der nicht-adjustierte indirekte Vergleich, „<i>keine valide Analysemethodik darstellt, auf Basis derer ein Zusatznutzen quantifiziert werden könnte</i>“. Diese Einschätzung ist nicht mit den Vorgaben des G-BA vereinbar.</p> <p>Wie vom G-BA gefordert hat Janssen-Cilag genau diejenige Evidenz bewertet, die nach Auffassung des G-BA ausreicht, um die Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen. Ferner hat Janssen-Cilag wie vom G-BA verlangt die bestverfügbare Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber Abirateronacetat verwendet. Da einarmige Studien nicht dazu geeignet sind, einen adjustierten indirekten Vergleich zu führen, bleibt als einzig durchführbare Methode zwangsläufig der nicht-adjustierte narrative Vergleich. <b>In dem Maße, als dem G-BA niederrangige Evidenz zur Bestimmung der</b></p>	
--	--	---	--

		<p><b>zweckmäßigen Vergleichstherapie genügt, muss auch das IQWiG eben diese Evidenz für die Beweisführung eines Zusatznutzens akzeptieren.</b></p> <p><b>Konsequenzen für die Nutzenbewertung:</b></p> <p>Der von Janssen-Cilag in Kapitel 4.3.2.3.3 Modul 4 des Dossiers präsentierte nicht-adjustierte Vergleich erfüllt die Anforderungen die der G-BA an Janssen-Cilag gestellt hat. Die nachgereichte Recherche in den Studienregistern zeigt keine Änderung im Studienpool, so dass die Ergebnisse weiterhin Bestand haben.</p> <p>Janssen-Cilag bleibt daher auch bei seiner Einschätzung, dass ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Abirateronacetat gegenüber Docetaxel in der <b>Docetaxel-Retherapie Population</b> vorliegt.</p>	
<p>S.19 ff S.37 ff S.19, Z.15-19 S.39 Z.26-29</p>	<p>Janssen-Cilag</p>	<p><b><u>Zusatznutzen von Abirateronacetat/Prednison/BSC im Vergleich zu einer Docetaxel-Retherapie plus Prednison/Prednisolon</u></b></p> <p><u>Das IQWiG stellt folgendes fest:</u> <i>Der Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Docetaxel-Retherapie-Population ist nicht belegt.</i></p> <p>Diese Bewertung durch das IQWiG ist vor allem durch die Nicht-Berücksichtigung der von Janssen-Cilag im Dossier dargelegten Studienlage zur Docetaxel Retherapie begründet:</p> <p><i>„Diese weiteren Untersuchungen wurden aus folgenden</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die für die Bewertung des Zusatznutzens erforderliche Recherche in Studienregistern nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegt. Die Suche in Studienregistern dient dazu, sicherzustellen, dass das zur Beantwortung der Fragestellung verfügbare Erkenntnismaterial vollständig vorliegt, mithin der G-BA in die Lage versetzt, in nachvollziehbarer Weise feststellen zu können, ob der pharmazeutische Unternehmer der ihm nach § 4 Abs. 6 AM-NutzenV obliegenden Verpflichtung nachgekommen ist, alle für die konkrete Frage-</p>

	<p><i>Gründen nicht für eine Nutzenbewertung herangezogen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Im Dossier findet sich keine Studienregisterrecherche (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) für die weiteren Untersuchungen, die Vollständigkeit des Studienpools ist damit unklar.</i></li> <li>- <i>Es fehlt eine adäquate Begründung für den Einschluss der weiteren Untersuchungen und deren Beitrag zur Untersuchung der Fragestellungen der Nutzenbewertung.</i></li> <li>- <i>Die weiteren Untersuchungen werden für einen unadjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Dieses Vorgehen stellt keine valide Analysemethodik dar, auf Basis derer ein Zusatznutzen quantifiziert werden könnte“.</i></li> </ul> <p>Dieser Bewertung des IQWiG kann so nicht gefolgt werden. Wie Janssen-Cilag oben bereits ausgeführt hat, ist aufgrund der fehlenden Recherche in Studienregistern nicht die Fiktion eines fehlenden Zusatznutzens abzuleiten. Die fehlende Recherche in Studienregistern wird von Janssen-Cilag mit der Einreichung dieser Stellungnahme nachgereicht. In der Studienregistersuche wurden keine weiteren Studien identifiziert, so dass die im Dossier dargelegte Studienlage im Sinne des G-BA als best-verfügbare Evidenz anzusehen ist.</p> <p>In Modul 4 des Dossiers, Abschnitt 4.3.2.1, findet sich der Hinweis des G-BA in Bezug zu weiteren Unterlagen, unter anderem indirekten Vergleichen: „Die</p>	<p>stellung der Nutzenbewertung relevanten Studien zu ermitteln. Die Suche in Studienregistern stellt somit eine essentielle Voraussetzung der Methodik und der Standards der evidenzbasierten Medizin dar, auf deren Grundlage der Zusatznutzen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 7 Abs. 2 Satz 5 AM-NutzenV). Da die Suche in Studienregistern durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt wurde, kann die Vollständigkeit des Studienpools nicht beurteilt werden. Ausgehend davon, dass der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier in einer dem in Modul 4 festgelegten Anforderungen darzulegen und nachzuweisen ist (vgl. § 4 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kap., § 9 Abs. 2 Satz 2 VerfO), mithin dem pharmazeutischen Unternehmer die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens obliegt, ist der G-BA aufgrund der nicht vollständigen Angaben im Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verpflichtet, anstelle des pharmazeutischen Unternehmers die Vollständigkeit des</p>
--	--	--

	<p><i>nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen“.</i> Damit ist explizit bereits durch den G-BA begründet, warum weitere Studien durch das pharmazeutische Unternehmen herangezogen werden können, um einen indirekten Vergleich auf der Basis der best-verfügbaren Evidenz zu führen.</p> <p>Janssen-Cilag identifizierte in der durchgeführten Literaturrecherche eine randomisiert kontrollierte Studie (Saad, 2011), welche potentiell geeignet wäre um mittels eines indirekten Vergleich nach Bucher einen medizinischen Zusatznutzen für Abirateronacetat darzustellen. Janssen-Cilag hat im Dossier ausführlich begründet, warum die Studie nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann; dieser Einschätzung folgt auch das IQWiG.</p> <p>Der G-BA gibt im Dossier unter Punkt 4.3.2.3 vor, das <i>„Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2. genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen“.</i> Der Grund für die weitere Heranziehung von Studien wird hier bereits durch den G-BA explizit benannt. Janssen-Cilag führt im Dossier hierzu weiter aus, das <i>„Die unter 4.2.3.2 beschriebene Recherche vom 29.08.2011 [ ] hinsichtlich der Wirksamkeit einer Docetaxel-haltigen Zweitlinientherapie</i></p>	<p>eingereichten Erkenntnismaterials nach Maßgabe der in der Verfahrensordnung festgelegten Anforderungen zu überprüfen. Eine Bewertung des Zusatznutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population auf der Grundlage der zum maßgeblichen Zeitpunkt vorgelegten Studien und weiteren Untersuchungen wurde vor dem Hintergrund der fraglichen Vollständigkeit des Studienpools durch das IQWiG nicht vorgenommen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Studienregisterrecherche im anschließenden schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine nachträgliche Bewertung des Zusatznutzens, auch bei unveränderter resultierender Studienlage, ist zu diesem Verfahrenszeitpunkt nicht mehr möglich.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat die gesetzliche Anforderung, die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt vollständig vorzulegen, nicht erfüllt. Das Dossier ist insoweit als unvollständig anzusehen. Dies hat gemäß § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel-Retherapie für die Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute</p>
--	--	--

		<p>bei Patienten mit mCRPC nach einer bereits vorangegangenen Chemotherapie mit Docetaxel <b>im Hinblick auf niedrigere Evidenzstufen neu ausgewertet [wurde].</b>“ Es ist nicht nachvollziehbar, wie das IQWiG zu dem Schluss kommt, die Heranziehung von weiteren Studien sei nicht ausreichend begründet, da dies explizit den Vorgaben des G-BA entspricht Studien mit geringerer Evidenz zu suchen, wenn direkte Vergleiche und indirekte Vergleiche mit der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich sind. Aus Sicht von Janssen-Cilag ist es im Sinne des G-BA unbedingt erforderlich, die bestverfügbare Evidenz der vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie im Dossier darzustellen, da nur so ein Vergleich möglich ist.</p> <p>Desweiteren kann Janssen-Cilag der folgenden Einschätzung des IQWiG nicht folgen: <i>„Die weiteren Untersuchungen werden für einen unadjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Dieses Vorgehen stellt keine valide Analysemethodik dar, auf Basis derer ein Zusatznutzen quantifiziert werden könnte“.</i> Janssen-Cilag folgt hier lediglich der Direktive des G-BA, den medizinischen Zusatznutzen auf dem Boden der bestverfügbaren Evidenz zu beschreiben (Janssen-Cilag, 2011). Wie oben dargelegt eignet sich die Studienpopulation der COU-AA-301-Studie, um einen Vergleich hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz durchzuführen.</p>	<p>Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, als nicht belegt gilt.</p> <p>Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde für die Patientengruppe "Docetaxel-Rethapie" vor diesem Hintergrund durch den G-BA nicht vorgenommen.</p>
--	--	--	---

		<p>Aufgrund der dargelegten Evidenz ist für Abirateronacetat <b>mit hoher Ergebnissicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen medizinischer Zusatznutzen im Vergleich zu einer Docetaxel Retherapie abzuleiten.</b></p> <p>Die <b>Daten zur Docetaxel Retherapie</b> wurden bereits im Dossier ausführlich dargestellt (Ansari, 2008; Di Lorenzo, 2010a; Eymard, 2010; Lorient, 2010). Im Rahmen der jetzt durchgeführten Literaturrecherche zum Zeitraum der Progression nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie wurden weitere 8 retrospektive Studien identifiziert, die sich dem Thema Docetaxel Retherapie widmen (Firek, 2010a; Firek, 2010b; Gernone, 2010; Heidenreich, 2010; Jankovic, 2008; Ohlmann, 2005; Olbert, 2008; Pfister, 2008; Robert, 2011; Sevcenco, 2010). Diese Studien waren in der ursprünglichen Recherche nicht berücksichtigt, da sie bislang lediglich im Rahmen von Kongress-Abstrakts publiziert sind. Im Dossier wurde bei 3 von 4 Vollpublikationen das <b>Gesamtüberleben zur Docetaxel Retherapie</b> berichtet und betrug im Median 13 (95% CI 7 – 18, Di Lorenzo 2008), 16 (95% CI 13 – 20, Eymard 2010) und 16 Monaten (95% CI 12 – 20, Lorient 2010). In den zusätzlich identifizierten Kongress-Abstrakts wurden diesbezüglich zu 4 Kohorten Angaben gemacht mit einem medianen Überleben von 10 (1 – 18, Jankovic 2008), 13 (Firek 2010b / Heidenreich 2010 / Pfister 2008), 15 (3 – 32, Firek 2010a), und 16 Monaten (Gernone 2010).</p>	
--	--	---	--

		<p>Unter Abirateronacetat wurde in der <b>COU-AA-301 Studie ein Gesamtüberleben von 15,8 Monaten</b> (95% CI 14,8 – 17,0) gemessen ab dem Beginn der Abirateronacetat-Therapie, beobachtet.</p> <p>Ansari und Di Lorenzo berichten das Gesamtüberleben ab der ersten Docetaxel-Therapie. Dies betrug in den jeweiligen Studien im Median 13 (Range: 3 – 35, Ansari 2008) und 26 Monate (Range: 15 – 35, Di Lorenzo 2010), In den zusätzlich identifizierten Kongress-Abstrakts wurden bei 3 Studien zum Gesamtüberleben Angaben gemacht. Dort zeigte sich ein medianes Überleben von 20 (Gernone 2010), 20 (Olbert 2008) und 25 Monaten (21 – 29, Robert 2011).</p> <p>Unter Abirateronacetat betrug das Gesamtüberleben, gemessen ab dem Zeitpunkt der ersten Docetaxel-Therapie, im Median 33 Monate (95% CI 31 – 36). Darüber hinaus hat Janssen-Cilag in der vorliegenden Stellungnahme eine Reanalyse der COU-AA-301 Studie vorgelegt, bei welcher für die Docetaxelretherapie-Population eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,1 Monaten für Abirateronacetat/Prednison/BSC gegenüber Placebo/Prednison/BSC gezeigt wurde.</p> <p>Die <b>zusätzlich identifizierten Studien bestärken das Ergebnis aus den qualitativ belastbareren einarmigen Studien zur Docetaxelretherapie</b>, welche im Dossier für den narrativen indirekten Vergleich herangezogen wurden.</p>	
--	--	--	--

		<p><b>Im narrativen Vergleich zeigt sich somit zumindest eine Nicht-Unterlegenheit für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Therapie mit Abirateronacetat / Prednison/BSC im Vergleich zur Docetaxel Retherapie.</b></p> <p><b>Auch hinsichtlich weiteren Parametern zur Beurteilung der antitumorösen Aktivität zeigen sich im narrativen Vergleich vergleichbare Daten.</b> Zwei der Docetaxel Retherapie Studien untersuchten das progressionsfreie Überleben, welches im Median mit 4,3 (95% CI 3,6 – 4,9, Lorigan 2010) und 5 Monaten (95% CI 2 – 8, Di Lorenzo 2010) berichtet wird. In den zusätzlich identifizierten Kongress-Abstrakts werden diesbezüglich in 4 weiteren Studien Angaben gemacht: 6 (Firek, 2010b; Heidenreich, 2010; Pfister, 2008), 6 (1 – 15, Firek 2010a) und 8 Monate (4 – 12, Jankovic 2008). Das progressionsfreie Überleben betrug in der COU-AA-301 Studie für Patienten welche mit Abirateronacetat /Prednison/BSC behandelt wurden 5,6 Monate (95% CI 5,6 – 6,5).</p> <p>Ein PSA-Ansprechen mit einem Abfall des PSA-Wertes um &gt; 50% im Vergleich zu Beginn der Therapie wurde in den Docetaxel Retherapiestudien bei 11/45 (25%, Di Lorenzo 2010), 15/39 (38%, Lorigan 2010), 24/50 (48%, Eymard 2010) und 7/10 (70%, Ansari 2008) beobachtet. In den zusätzlich identifizierten Kongress-Abstrakts werden hierzu für 5 Studien Angaben gemacht: 8/25 (32%, Jankovic 2008), 47% (Gernone 2010) 59% (Olbert 2008), 23/35 (65%, Firek 2010a) und 18/25 (72%, Ohlmann 2006). In der COU-AA-301-Studie fand sich bei Patienten welche mit Abirateronacetat/Prednison/</p>	
--	--	--	--

		<p>BSC behandelt wurden ein PSA-Ansprechen bei 39% der Patienten.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich im narrativen Vergleich eine <b>mindestens vergleichbare Wirksamkeit von Abirateronacetat/Prednison/BSC und einer Docetaxel Retherapie bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen.</b></p> <p>Die <b>Ergebnissicherheit</b> dieses Vergleiches ist mit <b>Unsicherheit</b> behaftet, da es sich bei den Studien zur Docetaxel Retherapie um Studien <b>des Evidenzgrades IV mit insgesamt kleiner Patientenzahl</b> handelt, wohingegen für die Wirksamkeit der Therapie mit Abirateronacetat/Prednison/BSC eine große randomisierte Studie durchgeführt wurde (Evidenzgrad Ib).</p> <p>Hinsichtlich der Bewertung des medizinischen Zusatznutzens muss auch berücksichtigt werden, dass <b>patientenrelevante Endpunkte</b>, nämlich Lebensqualität, Schmerzlinderung / Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Ereignisse und Fatigue in den Studien zur Docetaxel Retherapie nicht berichtet und somit nicht belegt werden.</p> <p>Im Gegensatz dazu hat das IQWiG die Endpunkte „Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Ereignisse“ und „Zeit bis zur Schmerzprogression“ für die <i>best supportiv care</i>-Population im Ausmaß als „beträchtlichen“ bzw. „geringen“ Zusatznutzen eingestuft. Abweichend davon</p>	
--	--	--	--

	<p>sieht Janssen-Cilag für den Endpunkt Schmerzprogression einen beträchtlichen Zusatznutzen. Desweiteren hat Janssen-Cilag in der vorliegenden Stellungnahme deutlich gemacht, dass auch für die Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Fatigue einen erheblicher bzw. beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>In der Abwägung einer therapeutischen Entscheidung ist die verfügbare Evidenz für eine einzelne Therapie mit zu berücksichtigen. <b>So ergibt sich konsequenterweise ein medizinischer Zusatznutzen für Abirateronacetat / Prednison, da hier mit hoher Ergebnissicherheit abgeleitet werden kann, dass sich die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität unter Abirateronacetat/ Prednison/BSC signifikant häufiger verbessern als unter Placebo/Prednison/BSC.</b></p> <p>Neben der Wirksamkeit in Bezug auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ist jedoch vor allem auch das <b>Nebenwirkungsprofil</b> einer Therapie von <b>entscheidender Patientenrelevanz</b>.</p> <p>Die <b>Nebenwirkungen der Docetaxelretherapie</b> wurden im Dossier in Tabelle 4V für die vollpublizierten Studien berichtet. Die häufigste Nebenwirkung einer zytotoxischen Chemotherapie ist die auftretende Hämatotoxizität. Die hierzu zählende Neutropenie war die häufigste beobachtete Nebenwirkung im Rahmen der Studien zur Docetaxel Retherapie (Ansari, 2008; Di Lorenzo, 2011; Loriot, 2010). Eine schwere Neutropenie</p>	
--	---	--

	<p>wurde bei 2/10 (20%, Ansari 2008) bzw. 11/45 (24%, Di Lorenzo 2011) der Patienten beobachtet d.h. jeder 4. Bis 5. Patient erleidet eine schwergradige Verringerung der weißen Blutkörperchen mit der Folge einer Abwehrschwäche und dem Risiko von schwerwiegenden Infekt komplikationen. In den zusätzlich identifizierten Kongress-Abstrakts wurden hierzu für 2 Studien Angaben gemacht: &lt; 5% (Robert, 2011) bzw. 12% (Ohlmann, 2006). In der COU-AA-301-Studie ist eine schwergradige Neutropenie selten beobachtet worden, das Auftreten lag bei weniger als 1 von 100 Patienten (0,13%).</p> <p>Über weitere Nebenwirkungen der Docetaxelretherapie, von denen hier stellvertretend die Neutropenie diskutiert wurde, wird in Modul 4.3.2.3.3 des Dossiers ausführlicher berichtet.</p> <p>In der <b>COU-AA-301-Studie waren Anzahl und Schwere der auftretenden Nebenwirkungen weitestgehend auf Placebo-Niveau</b>. Dies wurde auch vom IQWiG für die <i>best supportive care</i>-Population anerkannt, ein „<i>größerer [ ] Schaden [ist] nicht belegt</i>“. In der in dieser Stellungnahme vorgelegten Reanalyse wurde gezeigt, dass die Nebenwirkungen in der <i>best supportive care</i>-Population und der Docetaxelretherapie-Population gleich häufig auftraten. Daher ist auch für die Docetaxelretherapie-Population ein größerer Schaden einer Therapie mit Abirateronacetat/Prednison/BSC nicht belegt.</p> <p><i>Nach § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) „[liegt] ein</i></p>	
--	--	--

	<p><b>erheblicher Zusatznutzen [ ] vor</b>, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere [ ] eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, [ ] oder die <b>weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</b>.</p> <p>Durch die Behandlung mit Abirateronacetat wird eine Behandlung mit Docetaxel (Retherapie) und damit schwerwiegende Grad 3/4 Neutropenien vermieden. Die Anzahl und Schwere der Nebenwirkungen die unter Abirateronacetat/Prednison/BSC auftreten, liegen im Bereich der Nebenwirkungen einer Therapie mit Placebo/Prednison/BSC.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für die Docetaxelretherapie-Population ein geringerer Schaden für die Therapie mit Abirateronacetat/Prednison/BSC gegenüber der vom G-BA zugewiesenen zweckmäßigen Vergleichstherapie „Docetaxelretherapie“.</p> <p>Würde alleinig eine Zusatznutzenbewertung der Docetaxelretherapie für die Docetaxelretherapie-Population durchgeführt werden, so könnte basierend auf der vorhandenen niedrigen Evidenzstufe IV als Wahrscheinlichkeit für den Zusatznutzen der Docetaxelretherapie versus Prednison /BSC allenfalls einen „Anhaltspunkt“ bestimmt werden.</p> <p>Mit der COU-AA-301-Studie werden auch Ergebnisse für</p>	
--	---	--

		<p>die Docetaxelretherapie-Population im Rahmen einer randomisierten doppelverblindeten Studie vorgelegt.</p> <p>Insofern liegen Daten in höherer Evidenzstufe für Abirateronacetat /Prednison/BSC gegenüber der Docetaxelretharpie vor und es kann als Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat/Prednison/BSC für die Docetaxelretherapie-Population ein „Hinweis“ beansprucht werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Janssen-Cilag hat eine <b>belastbare Reanalyse der COU-AA-301-Studie</b> vorgelegt, welche den Nutzen von Abirateronacetat versus Best-Supportive-Care separat für solche Patienten aufzeigt, welche formal noch für eine Docetaxelretherapie geeignet sind. In der <b>COU-AA-301-Studie</b> wurden anders als bei den Studien zur Docetaxelretherapie auch die <b>patientenrelevanten Endpunkte</b> wie Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Fatigue sowie Lebensqualität untersucht und eine <b>signifikante Verbesserung</b> festgestellt.</p> <p>Die Daten der COU-AA-301-Studie werden in einem <b>nicht-adjustierten narrativen Vergleich</b> mit 4 einarmigen Studien von Janssen-Cilag in Modul 4.3.2.3 und Modul 4.4 des Nutzendossier gegenübergestellt und analysiert.</p> <p>Die <b>Ergebnisse</b> des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs wurden durch die in dieser Stellungnahme zusätzlich herangezogenen <b>8 Kongressabstrakts</b></p>	
--	--	--	--

		<p><b>bestätigt.</b></p> <p>Aus diesem nicht-adjustierten <b>Vergleich lässt sich für die Docetaxelretherapie-Population ein geringerer Schaden von mit Abirateronacetat/Prednison/BSC gegenüber der vom G-BA zugewiesenen zweckmäßigen Vergleichstherapie „Docetaxelretherapie“ ableiten.</b> Basierend auf diesem geringeren Schaden bei gleichzeitiger Nicht-Unterlegenheit von Abirateronacetat bezüglich der Endpunkte Mortalität, Morbidität sowie Lebensqualität, lässt sich ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat für die Docetaxel-Retherapie-Population ableiten.</b></p>	
S.59, Z.17-30	Janssen-Cilag	<p>Für Modul 3, Abschnitt 3.4.1 merkt das IQWiG an, dass Janssen-Cilag <i>„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen [soll], die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben.“</i></p> <p>Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die sich aus der Gebrauchs- und Fachinformation ergeben wurden aus Sicht von Janssen-Cilag sehr detailliert dargestellt. Unklar bleibt welche Anforderungen darüber hinaus zu beschreiben sind.</p> <p>Außerdem <i>„wird lediglich angegeben, dass ein European Public Assessment Report (EPAR) vorliegt, der pU benennt jedoch nicht die Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPARs für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Dies ist die Anforderung an Modul 3, Abschnitt 3.4.2 im Dossier.“</i></p>	Aus dem Einwand und den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.

		<p>Janssen-Cilag räumt ein, dass in Bezug auf die Empfehlungen des EPAR (Punkt 4. Recommendations) aus rein formaler Sicht Details zu ergänzen gewesen wären. Der Vollständigkeit halber werden diese Empfehlungen hier nun aufgeführt.</p> <p>Nach CHMP Beschluss infolge einer positiven Bewertung des Nutzen-Risikos entsprechend der zugelassenen Indikation wird die Zulassung empfohlen, unter Berücksichtigung der folgenden Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Arzneimittel entspricht dem Status „verschreibungspflichtig“.</li> <li>- Funktionierendes Pharmakovigilanzsystem*</li> <li>- Durchführen von Standardpharmakovigilanzaktivitäten* (siehe auch die beschriebenen Überwachungsmaßnahmen Seite 136-138 im Dossier</li> <li>- Eintaktung des RMPs in die Fristen des PSURs*</li> <li>- Regelmäßige Updates des RMP*</li> </ul> <p>*keine spezifischen, sondern allgemeine Voraussetzungen, die der Zulassungsinhaber nach geltendem Recht zu erfüllen hat.</p> <p>Das IQWiG sieht „bei den vom pU gemachten Angaben</p>	
--	--	---	--

		<p><i>in Modul 3, Abschnitt 3.4.3 (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) [Unklarheiten], weshalb der pU sich auf den Risk-Management-Plan vom 03.12.2010 und nicht auf den Risk-Management-Plan vom 26.07.2011 bezieht. Dies [sei] insbesondere relevant, da sich diese beiden Dokumente hinsichtlich der in diesem Abschnitt geforderten „proposed minimization activities“ unterscheiden. Insgesamt sind die Angaben des pU für diesen Abschnitt nicht umfassend.“</i></p> <p>Hierbei handelt es sich leider um einen Tippfehler. Hinsichtlich der Referenz zu den Ausführungen/Inhalten zu den Risk Management Aktivitäten bzw. zur Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans bezog sich diese fälschlicherweise auf die Referenznummer [3], welche tatsächlich die Vorversion des jetzt gültigen RMPs ist. Korrekterweise hätte auf die Referenznummer [4] Bezug genommen werden müssen. Neben der damit korrigierten Referenzierung, beziehen sich jedoch die Inhalte des Dossiers auf den aktuellen Risk-Management Plan vom 26.07.2011.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine Änderung notwendig, da das geforderte Dokument unter der Referenznummer 4 dem Dossier ordnungsgemäß beigefügt worden ist.</p>	
S.33, Z.14-23	Janssen-Cilag	<p><b>Diskrepanz in der Trefferzahl bei der Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)</b></p> <p>Es ergaben sich Diskrepanzen in der Trefferzahl der Suche, welche durch Janssen-Cilag durchgeführt worden ist und der Trefferzahl, welche das IQWiG</p>	Aus den Ausführungen ergeben sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.

	<p>während der Überprüfung ermittelte (21 versus 54 Treffer).</p> <p>Für die festgestellten Unterschiede scheinen folgende Erklärungen in Betracht zu kommen:</p> <p>a) Im Rahmen der Registersuche für das Dossier zur Bewertung von Abirateronacetat wurden durch Janssen-Cilag 29 Treffer gefunden und ausgewertet. Daher sollten an dieser Stelle 29 Treffer und nicht 21 Treffer vermerkt sein.</p> <p>b) Mit Stand vom 13. Januar 2012 wurde die anlässlich der Überprüfung durch das IQWiG gegenüber der Suche durch Janssen-Cilag festgestellte höhere Trefferanzahl nachgeprüft.</p> <p>Die Differenz zwischen den Suchergebnissen im Dossier und der IQWiG-Prüfung liegt wahrscheinlich darin begründet, dass Janssen-Cilag die Suchsyntax zu Abirateronacetat für alle im Dossier angewandten Suchtherme im Feld „Intervention“ angewendet hat, während bei der Überprüfung durch das IQWiG dieselbe Suchsyntax mit großer Wahrscheinlichkeit im Feld „Search Terms“ angewendet wurde.</p> <p>Ein Nachprüfung am 13. Januar 2012 ergab bei der Suche nach Abirateronacetat (für alle im Dossier angewandten Suchtherme) im Feld „Intervention“ 37 Treffer und bei der Suche über das Feld „Search Terms“ eine Trefferzahl von 62.</p> <p>Eine Beurteilung der 25 zusätzlich vorgefundenen Treffer ergab, dass eine Suche über das Feld „Search Terms“ sehr sensitiv und nicht sehr</p>	
--	---	--

		<p>spezifisch ist und daher keiner der zusätzlich gefundenen Einträge sich auf RCTs mit Abirateronacetat bezieht (s.u. Referenzliste).</p> <p>Desweiteren hinterfragt das IQWiG die Methode der Suchsyntax in dem Studienregister ClinicalStudyResults.org. Wie in der IQWiG-Nutzenbewertung-Abirateronacetat festgehalten, wurden die Begriffe im Drop-down-Menü einzeln gesucht. Dabei wurden keine Treffer erzielt. Die gesuchten Begriffe wurden mit OR verknüpft, um die im Register angewandte Suchstrategie mit insgesamt null Treffern kompakt darzustellen.</p> <p>Referenzliste der 25 zusätzlich gefundenen Treffer im Register Clinicaltrials.gov am 13. Januar 2012</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) AIDS Malignancy Clinical Trials Consortium, National Cancer Institute (. Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Undergoing Highly Active Antiretroviral Therapy. 2011 Dec 1. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747</a></li> <li>(2) Asan Medical Center. GEMOX in Docetaxel-Refractory Castration-Resistant Prostate Cancer. 2011 Dec 6. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720</a></li> <li>(3) AstraZeneca. Pharmacokinetic Interaction Between AZD3480 and Donepezil. 2010 Dec 8. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713765">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00713765</a></li> <li>(4) Cyprus International Institute for Environment and Public Health, Merck. The Relation Between Obesity, Adipose Tissue Content of Fatty Acids and Systemic and Airway Inflammation. 2010 Oct 27. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229787">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229787</a></li> <li>(5) Eli Lilly and Company. Atomoxetine Asian Study in Adult Subjects With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2010 Oct 20. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636818">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636818</a></li> <li>(6) Eli Lilly and Company. Atomoxetine Phase 2 Study in Japanese Adult Patients With Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). 2011 Jul 25. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530335">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530335</a></li> <li>(7) GlaxoSmithKline. Monotherapy Versus Placebo Over 14 or 17 Days in Healthy and Hepatitis C Infected Adults. 2011 Mar 17. Available from: URL:</li> </ol>	
--	--	--	--

		<p><a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439959">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439959</a></p> <p>(8) GlaxoSmithKline. EAP (Expanded Access Protocol) Of Lapatinib Combined With Capecitabine In Metastatic Breast Cancer. 2011 Nov 10. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338247">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338247</a></p> <p>(9) Hamamatsu University. Effects of Statins on the Pharmacokinetics for Midazolam in Healthy Volunteers. 2011 Sep 5. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716846">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716846</a></p> <p>(10) Hoosier Oncology Group, Sanofi A, Hoffmann-La R, Walther Cancer Institute. Docetaxel and Capecitabine for First Line Treatment of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head &amp; Neck. 2011 Apr 28. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216138">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216138</a></p> <p>(11) Mayo C, National Institutes of Health (NIH). Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Citalopram and Escitalopram. 2011 Apr 27. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613470">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613470</a></p> <p>(12) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, National Cancer Institute (. Rapid Hormone Cycling With Testosterone and Leuprolide Combined With Docetaxel in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Adenocarcinoma (Cancer) of the Prostate. 2009 Dec 16. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070369">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070369</a></p> <p>(13) National Cancer Institute (. Bone Mineral Density and Subsequent Cancer Risk. 2011 Dec 30. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340262">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340262</a></p> <p>(14) National Institutes of Health Clinical Center (CC). Drug Interaction Study Between Inhaled Beclomethasone and Protease Inhibitors in Healthy Volunteers. 2011 Dec 21. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936793">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936793</a></p> <p>(15) National University Hospital S. Docetaxel Combined With Ketoconazole in Treatment of Breast Cancer. 2008 Jul 10. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212095">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212095</a></p> <p>(16) National University Hospital S. Gene Expression Profiles in Predicting Chemotherapy Response in Breast Cancer. 2008 Jun 11. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212082">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212082</a></p> <p>(17) Pfizer, Medivation I. A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Way Crossover Study To Evaluate The Steady-State Effect Of Dimebon (PF 01913539) On The Single-Dose Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Warfarin In Healthy Subjects. 2009 Apr 20. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827034">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827034</a></p> <p>(18) Pfizer. Ocular Safety Of Patients Receiving Macugen For Neovascular Age Related Macular Degeneration. 2012 Jan 11. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460408">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460408</a></p> <p>(19) Tibotec Pharmaceuticals I. TMC125IFD1001 - Drug-Drug Interaction of</p>	
--	--	---	--

		<p>Etravirine With Telaprevir and TMC278 With Telaprevir. 2011 Dec 30. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336829">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336829</a></p> <p>(20) University of California SD, University of Virginia. Theca Cell Function in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). 2011 Aug 5. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154192">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154192</a></p> <p>(21) University of Ottawa Heart Institute, Spartan Bioscience Inc. Pharmacogenetic Approach to Anti-platelet Therapy for the Treatment of ST-segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI). 2011 Oct 11. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452139">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452139</a></p> <p>(22) University of Southern Denmark, Odense University Hospital. Uptake of the Antifungal Miconazole and Effect on Estrogen Metabolizing Enzymes in Humans. 2008 Oct 16. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668538">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668538</a></p> <p>(23) University of Virginia. Effect of Spironolactone on Adrenal or Ovarian Androgen Production in Overweight Pubertal Girls With Androgen Excess. 2011 Aug 23. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422759">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01422759</a></p> <p>(24) University of Wisconsin M, National Cancer Institute (. Biomarkers of RO4929097 and Other Drugs in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors. 2011 Jul 28. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218620">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01218620</a></p> <p>(25) Wyeth in. Study Evaluating Desvenlafaxine Succinate Sustained Release In Outpatients With Major Depressive Disorder. 2011 Mar 4. Available from: URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824291">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824291</a></p>	
S.28 Z.12-14	Janssen-Cilag	<p><u>Anmerkung:</u> Hierbei handelt es sich um ein falsches Zitat. Die Quelle auf die Bezug genommen werden soll ist Lorient et al. 2010, auf die das IQWiG bereits auf Seite 27 in der ersten drei Abschnitten ausführlich eingegangen ist (Lorient, 2010).</p>	<p>Aus der Anmerkung ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.</p>
S.55, Z.21-30 S. 61	Janssen-Cilag	<p><b>Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b></p> <p>1) Das IQWiG schreibt auf Seite 55, Abschnitt 3.1.4:  <i>„Aus den 3 Zulassungsstudien (Seite 65f. in Modul 3) könnte man vermuten, dass die Docetaxel-Retherapie-Population 50% bis 100 % beträgt, während die best supportive care-Population unter</i></p>	<p>Die Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der "Docetaxel-Retherapie"-Population und der "Best Supportive Care"-Population, ist nicht durch eindeutige medizinische Kriterien definiert, sondern erfolgt in der klinischen Praxis aufgrund der</p>

		<p><i>50 % liegt.“</i></p> <p>Auf Seite 61, schreibt das IQWiG <i>„Das Institut setzt als Obergrenze 50 % der Patienten an, die noch für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommen können. Daraus ergibt sich, dass die Patientenpopulation, die nicht mehr für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommt, mindestens 50 % beträgt und theoretisch bis 100 % betragen kann“</i></p> <p>Da sich aus den vom IQWiG genannten 3 Studien und den dazu im Dossier gemachten Angaben tatsächlich eher ergibt, dass die Docetaxel-Retherapie maximal 50% der Patienten umfasst, gehen wir davon aus, dass es bei den Ausführungen auf Seite 55 zu einer Verwechslung gekommen ist und die Angaben auf Seite 61 die richtige Sichtweise des IQWiG darstellen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung für Seite 55 (Zeile 24-27):</u></p> <p><i>„Aus den 3 Zulassungsstudien (Seite 65f. in Modul 3) könnte man vermuten, dass <b>die best supportive care-Population</b> 50 % bis 100 % beträgt, während die <b>Docetaxel-Retherapie-Population</b> unter 50 % liegt.“</i></p> <p>2) Janssen-Cilag hat bereits weiter oben in dieser Stellungnahme erläutert, dass als sinnvolle Abgrenzung der Anteile der <i>best supportive care</i>-Population und der Docetaxel-Retherapie-Population durchaus der zeitliche Schwellenwert „Auftreten einer Docetaxel-Resistenz nach bis zu 3 Monaten (&lt;3 Monate) nach Beendigung des letzten</p>	<p>patientenindividuellen Therapieentscheidung des behandelnden Arztes gemeinsam mit dem Patienten. Als Näherungswert wird für die "Docetaxel-Retherapie"-Population ein Anteil von 10 - 20% und für die "Best Supportive Care"-Population ein Anteil von 80 - 90% an der Zielpopulation angenommen.</p> <p>Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Übereinstimmung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Dossier zur Nutzenbewertung des pharmazeutischen Unternehmers wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie behandelt wurden, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird unter Würdigung der schriftlich und mündlich vorgebrachten Stellungnahmen davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten der "Best Suppor-</p>
--	--	---	--

		<p>Docetaxelzyklus“ herangezogen werden kann und dies sogar eher eine konservative Einschätzung darstellt.</p> <p>Für diesen Schwellenwert liegt die am besten verfügbare, wenn auch schwache Evidenz vor (Loriot, 2010). Die „Statistische Reanalyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit der Docetaxel-Retherapie-Klassifikation“ (Prokorovsky, 2012b) wurde ebenso weiter oben ausführlich diskutiert. Als Schwellenwert für die Einordnung in die beiden Populationen wurde in der Reanalyse jedoch nicht das Vorliegen einer Docetaxel-Resistenz herangezogen, sondern der erneute Einsatz einer Nachfolgetherapie (Abirateronacetat oder eine andere Chemotherapie). Das heißt, die Resistenz gegenüber Docetaxel kann im Zeitraum vor Beginn der Nachfolgetherapie eingetreten sein.</p> <p>In dieser Reanalyse beträgt die Gruppe der Patienten, die bei einem „<b>Schwellenwert von &gt;3 Monaten“ in die Docetaxel-Retherapie-Population eingeordnet werden 35%</b>. Bei einem „<b>Schwellenwert von &gt;6 Monaten“ ist der Anteil der der Gruppe der Docetaxel-Retherapie-Patienten zugeordnet werden kann nur noch 22%</b>; auch hier ist anzumerken, dass zu vermuten ist, dass die Resistenz bereits im Zeitraum &lt;6 Monate nach Beendigung der Docetaxeltherapie eingetreten ist.</p> <p>3) Das IQWiG folgt nicht der Aussage, dass ca. 25% der Patienten mit einer Docetaxel-Erstlinientherapie für eine erneute Docetaxel in Frage kommen, da es</p>	<p>tive Care"-Patientengruppe zuzurechnen sind und 10 bis 20% der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.</p>
--	--	---	---

		<p>anhand der 3 Zulassungsstudien keine validen Angaben zu der Größe dieser Population machen kann. Im Dossier werden in Modul 3A auf Seite 66 ab Zeile 33 bereits Analysen zur Docetaxel-Retherapie erwähnt, die anhand eines klinischen Prostatakarzinom-Registers erhoben wurden:</p> <p>Von diesen 225 Patienten erhielten 33% der Patienten eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, mit welchem zeitlichen Abstand zur Beendigung der Erstlinientherapie mit Docetaxel die Wiederaufnahme der Therapie mit Docetaxel begonnen wurde.</p> <p>Diese Analyse betrachtete nur Patienten mit taxanhaltiger Erstlinientherapie und Docetaxel-Zweitlinientherapie bei Patienten im Stadium metastasiert kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC).</p> <p>Für die Stellungnahme wurde die Analyse in abgeänderter Form in Auftrag gegeben (OnkoDataMed GmbH, 2012), da anhand der Registerdatenanalysen festgestellt wurde, dass Docetaxel bereits in früheren Stadien des Prostatakarzinoms eingesetzt wird und nicht erst im Stadium mCRPC.</p> <p>In der nun vorliegenden Auswertung wurden alle Patienten mit Docetaxel-Erstlinientherapie beim Prostatakarzinom und Docetaxel-Retherapie nur beim Patienten im Erkrankungsstadium mCRPC analysiert. In diesem Stadium würden die Patienten</p>	
--	--	--	--

		<p>in die zugelassene Indikation von Abirateronacetat fallen. In der mit dieser Stellungnahme eingereichten Analyse konnten in der Register-Datenbank mit nunmehr 19.287 Prostatakarzinompatienten, von denen in den Jahren 2008 – 2010 insgesamt 345 Patienten eine Erstlinien-Docetaxeltherapie erhalten hatten, identifiziert werden. Von diesen Patienten hatten 66 (9,13%) eine Retherapie mit Docetaxel im Zeitraum 2008 – 2011 erhalten (OnkoDataMed GmbH, 2012).</p> <p>Das Merkmal „Zweitlinientherapie“ wurde jeweils von den therapierenden Ärzten selbst vergeben.</p> <p>Insofern ist die Population, die für eine Docetaxel-Retherapie in Frage kommt, je nach Diagnose zum Zeitpunkt der Docetaxel-Erstlinientherapie zwischen 19% und 33% groß.</p> <p>Unter Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme neuen diskutierten Daten, der Angaben von Janssen-Cilag im Dossier (Modul 3.2.4) sowie der vom IQWiG in seiner Bewertung abgegebenen Einschätzung zur Größe der Patientenpopulationen ist davon auszugehen, dass bezüglich der Anteile der beiden relevanten Patientenpopulationen in der Behandlungs-realität eine große Unsicherheit besteht.</p> <p>Aufgrund dieser Unsicherheit folgert das IQWiG „als <b>Obergrenze [ ] 50% der Patienten an[zusetzen], die noch für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommen können. Daraus ergibt sich, dass die Patientenpopulation, die nicht mehr für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommt, mindestens 50% beträgt</b></p>	
--	--	---	--

		<p><i>und theoretisch bis 100% betragen kann“.</i> Das IQWiG begründet die Aussage, dass die Obergrenze der Re-Therapie bis zu 50% sein kann, jedoch nicht ausreichend.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme neu analysierten Daten der COU-AA-301-Studie, der Analyse des klinischen Registers sowie der im Dossier auf den Seiten 63-67 gemachten Angaben, schlägt Janssen-Cilag folgende Änderung vor:</p> <p><i>„als <b>Obergrenze [ ] 25%</b> der Patienten an[zusetzen], die noch für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommen können. Daraus ergibt sich, dass die Patientenpopulation, die nicht mehr für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommt, <b>mindestens 75%</b> beträgt und theoretisch bis 100% betragen kann“.</i></p>	
<p>S.54, Z.14-16</p> <p>S.54, Z.21-23</p> <p>S.54, Z.31-35</p> <p>S.55, Z.1-4</p> <p>S.55, Z.6-9</p>	Janssen-Cilag	<p><b>Versehentlich falsch geliefertes Dokument von Decision Resources:</b></p> <p>Es wurde versehentlich ein falsches Dokument für die Quelle Nr. 76 aus Modul 3.2 im Dossier eingereicht. Das richtige Dokument „Prostate cancer in Germany: An epidemiological review and projection of cases Prepared by Mike Hughes, Principal Epidemiologist, Decision Resources, Inc., Burlington, MA“ wird mit dieser Stellungnahme von Janssen-Cilag als Referenz nachgereicht (Decision Resources, 2011).</p> <p>Aufgrund des versehentlich falsch eingereichten Dokuments waren für das IQWiG einige Punkte im Dossier nicht nachvollziehbar, die im folgenden kurz</p>	<p>Aus der Berichtigung ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.</p>

	<p>adressiert werden:</p> <p><b>10-Jahres-Prävalenz</b></p> <p>Das Institut konnte die errechnete 10-Jahres-Prävalenz für das Prostatakarzinom im Jahr 2010 in Höhe von 458.764 anhand der versehentlich falsch gelieferten Quelle nicht nachvollziehen. Dem hier nachgereichten Dokument von Decision Resources ist die Hochrechnung zu entnehmen (Decision Resources, 2011).</p> <p><b>Limitationen der Analyse von Decision Resources</b></p> <p>Das Institut vermisst eine kritische Diskussion der Datenbasis und der exemplarisch aufgezeigten Schwächen in dem versehentlich falsch gelieferten Dokument von Decision Resources, sodass die Daten kaum als nachvollziehbar und damit wenig brauchbar angesehen werden können.</p> <p><b>Der von Decision Resources angefertigte aber fälschlicherweise nicht an das Institut gelieferte Report enthält einen Passus zu den Limitationen und ist dem entsprechend der Stellungnahme beiliegendem Dokument zu entnehmen (Decision Resources, 2011).</b></p> <p><b>Inzidenz</b></p> <p>Die Ermittlung der Inzidenz des Prostatakarzinoms konnte aus dem versehentlich falsch gelieferten Dokument von Decision Resources nicht entnommen werden.</p>	
--	--	--

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In dem dieser Stellungnahme angehängten Dokument von Decision Resources, welches eigentlich dem Dossier angehängt werden sollte, lässt sich der Zeitraum 2000 – 2006, wie im Modul 3A des Dossier angegeben, wiederfinden und es wird dort auch eine Altersadjustierung beschrieben (Decision Resources, 2011).</p> <p><b>Mittleres Überleben</b></p> <p>Das Institut konnte aus dem versehentlich falsch gelieferten Dokument von Decision Resources nicht entnehmen, ob das mittlere Überleben der Patienten im Stadium IV mit Metastasen auf den deutschen Kontext übertragen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In dem dieser Stellungnahme angehängten Dokument von Decision Resources, welches dem Dossier eigentlich angehängt werden sollte, wird erwähnt, dass das Überleben in dem Münchner Tumorregister mit dem Überleben aus dem SEER Programm vergleichbar ist (Decision Resources, 2011).</p> <p><b>Verstorbene Patienten</b></p> <p>Das Institut konnte aus dem versehentlich falsch gelieferten Dokument von Decision Resources nicht entnehmen, dass 11.568 Patienten im Jahr 2010 an ihrem Prostatakarzinom verstorben sind.</p>	
--	--	---	--

		<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In dem hier angehängten Dokument von Decision Resources, welches dem Dossier eigentlich angehängt werden sollte, wird erwähnt, dass 11.568 Patienten im Jahr 2010 für eine Erstlinientherapie in Frage kamen. Diese Zahl wurde aus der Anzahl der Todesfälle ermittelt (Decision Resources, 2011).</p>	
S.54, Z.24-26	Janssen-Cilag	<p><b>Altersadjustierte Hochrechnungen von Krankenkassendaten</b></p> <p>In der Krankenkasse „AS“ ist nicht klar, wie mit dem unterdurchschnittlichen Altersschnitt und Männeranteil umgegangen wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Es wurde eine erneute altersadjustierte Hochrechnung in Auftrag gegeben (SGH Consulting, 2012). Die Hochrechnung ergab bei der Prävalenz des Prostatakarzinoms eine Fallzahl von 566.198 mit Diagnose im Jahr 2008 (vorher 497.287), beim metastasierten Prostatakarzinom 43.291 Fälle mit einer entsprechenden Diagnose (vorher 38.291) und bei 17.959 Patienten wurde im Jahr 2008 eine Chemotherapie abgerechnet (vorher 16.013).</p> <p><b>Hochrechnung aus der Kassendatenanalyse KK-BKK</b></p> <p>Die Hochrechnung aus der Kassendatenanalyse KK-BKK auf eine Prävalenz von 513.482 Personen mit Prostatakarzinom-Diagnose im Jahr 2008 war im Dossier nicht nachvollziehbar.</p> <p>In dieser Stellungnahme wird von Janssen-Cilag als</p>	<p>Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. In Übereinstimmung zu der Berechnung der Patientenzahlen im Dossier zur Nutzenbewertung des pharmazeutischen Unternehmers wird für das Jahr 2009 von einer Anzahl von ca. 7.000 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie behandelt wurden, ausgegangen. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherte Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 6300 Patienten als GKV-Zielpopulation verbleiben. Im Hinblick auf die Verteilung der GKV-Zielpopulation auf die beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird unter Würdigung der schriftlich und mündlich vorgebrachten Stellungnahmen davon ausgegangen, dass 80 bis 90% der Patienten der "Best Supportive Care"-Patientengruppe zuzurechnen</p>
S.54, Z.27-30			

		<p>Anlage eine altersadjustierte Hochrechnung nachgeliefert (Team Gesundheit, 2012).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Nach einer altersadjustierten Hochrechnung für die mit Prostatakarzinom identifizierten Patienten wurden für das Jahr 2008 486.266 Personen mit der Diagnose Prostatakarzinom ausgewiesen (Team Gesundheit, 2012).</p> <p>Die vorgenommenen adjustierten Hochrechnungen, sowie die vom IQWiG vorgeschlagene Berücksichtigung der Unsicherheiten um den Mittelwert von <math>\pm &gt; 50\%</math> führen zu einer Neudarstellung der Tabelle 3-H und der Abbildung 3-5 im Dossier (Seite 45 bzw. 59, Modul 3A). Diese sind als Anhang der vorliegenden Stellungnahme beigefügt (Janssen-Cilag, 2012).</p>	sind und 10 bis 20% der Patienten der "Docetaxel-Retherapie"-Patientengruppe.
S. 56 Z.1-12	Janssen-Cilag	<p><b>Behandlungsdauer</b></p> <p>Das Institut legt dar, dass „[ ] die Darstellung der Docetaxel-Vergleichstherapie [formal] nicht der Anleitung [folgt]. Die Behandlungsdauer ist nicht 21 Tage, sondern 1 Tag in einem Zyklus von 3 Wochen. Die nicht der Anleitung folgende, aber nachvollziehbare Füllung der Tabelle 3-4 in Modul 3 führt den Fehler aus dem vorherigen Kapitel fort. Die Behandlungstage bei Docetaxel seien 3, denn die Patienten erhalten einmal alle 3 Wochen das Arzneimittel intravenös, wenn die Patienten – wie vom pU angenommen – im Median mit 3 Zyklen Docetaxel behandelt würden.“</p> <p>Die Aussage des IQWiG ist nicht korrekt, da bei einer onkologischen Therapie die Applikationstage und die</p>	

		<p>nachfolgenden Tag in einem Zyklus zusammengehören. Dies wird u.a. auch vom WidO bei der offiziellen Berechnung der DDD für Docetaxel berücksichtigt (Fricke, 2012). Als definierte Tagesdosis (DDD) wird für Docetaxel 6,43 mg angegeben, was sich aus der Berechnung der Standarddosis von 135 mg geteilt durch 21 Tage (als Zykluslänge) ergibt. Hintergrund dieser Berechnungen ist die Notwendigkeit der 20 Tage nach dem Applikationstag, um eine Regeneration der gesunden Zellen zuzulassen, was wiederum Voraussetzung für die Fortsetzung der Therapie mit der nächsten Applikation ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der Darstellung von Janssen der Behandlungsdauer von 21 Tagen.</p>	
S.56 Z.28-34	Janssen-Cilag	<p><b>Zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b></p> <p>Laut § 4 Abs. 8 Satz 1 AM-NutzenVO hat „<i>Der pharmazeutische Unternehmer die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung gemessen am Apothekenabgabepreis und <b>die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten anzugeben.</b> Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzugeben. Maßgeblich sind die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung über einen bestimmten Zeitraum. Bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßig Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen</i></p>	<p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelmäßige Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des</p>

	<p><i>Vergleichstherapie, sind die damit verbundenen Kostenunterschiede für die Feststellung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“ (Hervorhebung Janssen).</i></p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung konkretisiert § 4 Abs. 8 Satz 3 und 4 AM-NutzenVO also ausdrücklich, die den Krankenkassen <b>tatsächlich entstehenden</b> Kosten anzugeben.</p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass Janssen die Kosten für ein Elektrokardiogramm (EKG) dem Arzt zugordnet, zu dem überwiesen wird und hierdurch unterschiedliche Kosten entstehen, je nachdem, ob die Messungen vom Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt werden. Das Institut sieht dies auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM)-Katalogs anders, das EKG (EBM-Ziffer 27320, 225 Punkte) könne generell unabhängig davon, ob eine begleitende Echokardiografie geleistet werde, abgerechnet werden.</p> <p>Die Aussage des IQWiG zur Abrechnung der EBM-Ziffer 27320 als generell abrechenbare Leistungsziffer ist nicht korrekt. Die EBM-Ziffer 27320 ist nur den Fachärzten der Fachgruppe 27 „Fachärzten für Physikalische und Rehabilitative Medizin“ vorbehalten. Von den in die onkologische Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinomen involvierten Fachgruppen (Fachärzte für Urologie bzw. Fachärzte für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie) darf diese EBM-Ziffer 27320 <b>nicht</b> verwendet werden, wie in der Präambel 27.1 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes zum Kapitel 27 „Gebührenordnungspositionen der Physikalischen und</p>	<p>Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. Kontrolle der Blut- oder Leberwerte) anfallende Kosten werden nicht berücksichtigt.</p>
--	--	--

		<p>Rehabilitativen Medizin“ ausgeführt ist ((KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012) Seite 334). Aus diesem Grunde wird für die fachgerechte Beurteilung eines EKGs eine entsprechende Fachgruppe mit nachgewiesener Expertise eingeschaltet werden müssen, wie dies im Dossier ausgeführt wurde.</p> <p>Der EBM sieht in den Grundpauschalen der Fachgruppe Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie-Onkologie, mit Schwerpunkt Kardiologie und der Fachgruppe Urologie einen fakultativen Leistungsinhalt mit Verweis auf den Anhang 1 des EBM vor. Im Anhang 1 werden die Leistungen spezifiziert, die ggf. Bestandteil der Grundpauschale sind. Die EKG-Untersuchung wird zu den Grundpauschalen (bei Fachärzten) oder zu Versichertenpauschalen (bei Hausärzten) gezählt und somit nicht extra berechnet ((KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012) Seite 642).</p> <p>Durch die Unterscheidung, ob die Messungen vom Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt werden, ergeben sich als EKG Kosten Euro-Werte von 0,00 € (Kardiologe, mit Echokardiographiepauschale abgedeckt) bis 35,70 € (Hausarzt), wie im Dossier ausführlich in der Begründung zur Tabelle 3-8 (Kapitel 3.3.4) dargelegt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der unterschiedlichen Abrechnungsmodalitäten von Elektrokardiogrammen, abhängig davon, ob die Messungen vom Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt werden. Hierdurch ergeben sich als EKG Kosten Euro-Werte von 0,00 € (Kardiologe, mit Echokardiographiepauschale abgedeckt) bis 35,70 €</p>	
--	--	--	--

		(Hausarzt), wie im Dossier ausführlich in der Begründung zur Tabelle 3-8 (Kapitel 3.3.4) dargelegt.	
S.57, Z.6-7	Janssen-Cilag	<p><b>Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass „<i>die Grundpauschale Urologie und die Zusatzvereinbarung Onkologie [ ] nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation getrieben [werden].</i>“</p> <p>Für die frühe Nutzenbewertung konkretisiert § 4 Abs. 8 Satz 3 und 4 AM-NutzenVO ausdrücklich, die den Krankenkassen <b>tatsächlich entstehenden</b> Kosten anzugeben. Bei der Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen der Urologen/Hämatonkologen wurde daher jeweils der Median aus den Erlösen gemäß der Vergütungssystematik der einzelnen Versorgungsformen (niedergelassene Ärzte, Hochschulambulanzen, § 116b SGB V Institutsambulanzen, ermächtigte Ärzte) sowie die durchschnittlichen Kosten bei radiologischen Untersuchungen gemäß EBM über alle KV-Regionen berücksichtigt. Dabei <b>wurden die unterschiedlichen Kalkulationszeiträume abhängig von der jeweiligen Therapiedauer</b> berücksichtigt. Insofern sind auch die Grundpauschalen Urologie und die Zusatzvereinbarung Onkologie durch die Fach- und Gebrauchsinformationen getrieben, denn sie werden je nach Therapiedauer in einem oder mehreren Quartalen fällig.</p> <p>Die Zuordnung von Grundpauschalen und ggf. ergänzender Spezialverträge wie der Onkologie-Vereinbarung ergeben sich aus der Honorarsystematik, die für die Vertragsärzte gilt. Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom werden im</p>	Siehe vorherige Ausführungen zum Punkt "Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen".

		<p>Normalfall von einem onkologisch qualifizierten Vertragsarzt oder einem Facharzt einer Krankenhausambulanz betreut. Die onkologisch qualifizierten Vertragsärzte gehören der Fachgruppe der Urologie oder der Inneren Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie-Onkologie an. In allen 17 Kassenärztlichen Vereinigungen existieren Sonderverträge zur Verbesserung der vertragsärztlichen onkologischen Versorgung, die sogenannten Onkologie-Vereinbarungen. Diese Onkologie-Vereinbarungen sind Verträge zwischen der regionalen Kassenärztlichen Vereinigung und den Krankenkassenverbänden und basieren auf einem Grundvertrag zwischen Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Spitzenverband Bund der Krankenkassen, der als Anhang des Bundesmantelvertrages bundesweit Gültigkeit hat.</p> <p>Sowohl die Kosten für die Grundpauschalen als auch die Pauschalen aus Zusatzvereinbarungen sind somit originäre Bestandteile der Honorarkosten der Gesetzlichen Krankenversicherungen. Diese Honorarkosten fallen bei aktiven systemischen Therapien, aber auch bei einer reinen Palliativversorgung ohne spezifische medikamentöse Antitumorthherapie an. In den Kalkulationen wurden diese Pauschalen, die einmalig pro Quartal angesetzt werden können, auf der Basis der jeweils angenommenen medianen Therapiedauer eingerechnet. Es wurde dabei zu Grunde gelegt, dass Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsverfahren unterschiedliche Therapiezeiten bedürfen, was wiederum eine unterschiedliche Anzahl von quartalsweisen Pauschalen nach sich zieht. Diese</p>	
--	--	---	--

		<p>Tatsache bedeutet aber auch, dass die Grund- und Onkologie-Vereinbarungspauschalen die unterschiedlichen Therapien abbilden und somit schon Bestandteil der Fach- und Gebrauchsinformationen wären.</p> <p>Die Abrechnungsmodalitäten der Grundpauschalen und der Zusatzpauschalen der Onkologie-Vereinbarung gehören somit zu den GKV-Kostenpunkten bei systemischen Antitumorthérapien, aber auch bei der besten supportiven Behandlung, da z.B. die Onkologie-Vereinbarungspauschale 86518 explizit für diese Situation vorgesehen ist. ((GKV-Spitzenverband, 2011), Seite 14)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der Berücksichtigung der unterschiedlichen Höhen der Grundpauschalen aufgrund der unterschiedlichen Kalkulationszeiträume abhängig von der jeweiligen Therapiedauer der eingesetzten Therapien.</p>	
S.57, Z.8-13	Janssen-Cilag	<p><b>Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b></p> <p>Das IQWiG behauptet, die Untersuchung der Herzfunktion mittels Echokardiografie, EKG und Blutdruckmessung sei laut Fachinformation nur in Verbindung mit der gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab (bei Brustkrebs) indiziert und könne somit beim Prostatakarzinom nicht in Rechnung gestellt werden.</p> <p>Die Feststellung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. In der Fachinformation von Docetaxel Hospira wird zwar keine direkte Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen</p>	Siehe vorherige Ausführungen zum Punkt "Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen".

		<p>bezüglich kardiologischer Nebenwirkungen gegeben. In der Tabelle 7 der Fachinformationen, die das Nebenwirkungsprofil einer Docetaxel-Therapie in Kombination mit Prednison wiedergibt, wird aber explizit aufgeführt, dass als „häufige Nebenwirkung“ ein Abfall der linksventrikulären Funktion und als „sehr häufig Nebenwirkung“ eine Flüssigkeitsretention auftreten kann. Ergänzend wird in Tabelle 2 der Fachinformation, die das Nebenwirkungsspektrum einer Docetaxel-Monotherapie mit 75 mg/qm wiedergibt, auf die „häufige Nebenwirkung“ der Arrhythmien verwiesen (Hospira, 2010).</p> <p>Zur Beurteilung des Abfalls einer linksventrikulären Funktion ist daher als kostengünstigste Methode eine Echokardiographie als Ausgangsuntersuchung vor Beginn einer Docetaxel-Therapie angezeigt, um eine Beurteilbarkeit der linksventrikulären Funktion im Laufe einer Therapie überhaupt zu ermöglichen. Auch die Behandlung der sehr häufigen Flüssigkeitsretention, bei der es durch erhöhtes Flüssigkeitsvolumen zu einer kardialen Belastung kommen kann, bedingt eine Beurteilung der Herzfunktion, um bei einer Einschränkung dieser Funktion weitere Schäden durch eine Flüssigkeitsretention zu vermeiden. Beide kardialen Nebenwirkungen sollten im Verlauf immer durch ergänzende EKG-Untersuchungen begleitet werden, um frühzeitig mögliche Veränderungen oder Schädigungen zu erkennen und dann ganz gezielt weitergehende Untersuchungen, wie z.B. eine erneute Echokardiographie, einzuleiten. Dieses Prozedere kann unnötige Verlaufsuntersuchungen und somit Kosten für die GKV vermeiden. Die bei Monotherapien mit</p>	
--	--	---	--

		<p>Docetaxel 75 mg/qm (was der beim Prostatakarzinom eingesetzt Dosis entspricht) häufig aufgetretenen Arrhythmien verlangen ebenfalls eine Untersuchung mittels eines EKG vor Beginn der Therapie, um bei bereits bestehenden Arrhythmien mögliche Gefahren von den Patienten fernzuhalten. Ergänzt werden sollten diese spezifischen kardiologischen Untersuchungsgänge durch regelmäßige Blutdruckmessungen als weitere kostengünstige Screeningmethode für kardiale Störungen, da diese Untersuchung bereits durch die Grundpauschalen kostenmäßig abgedeckt sind und keine weiteren Kosten verursachen.</p> <p>Die kardiologischen Eingangsuntersuchungen mittels Echokardiographie und EKG sind somit gerechtfertigt, entsprechen der Fachinformation und müssten eigentlich sogar durch EKG-Verlaufskontrollen einmalig pro Quartal ergänzt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der angeführten Kosten zur Überprüfung der Herzfunktionen mittels Echokardiografie, EKG und Blutdruckmessung bei Wiederaufnahme einer Docetaxel-Therapie.</p>	
S.57, Z.14-15	Janssen-Cilag	<p><b>Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b></p> <p>Das IQWiG führt an, dass bei der Kostenberechnung von Docetaxel die Kosten der Prämedikation (Dexamethason) zu berücksichtigen wären. Die Feststellung des IQWiG ist korrekt, da eine Dexamethason-Prämedikation von 8 mg 12 Stunden, 3 Stunden und 1 Stunde vor der Docetaxel-Infusion empfohlen wird. Die Kosten für die Dexamethason-</p>	Siehe vorherige Ausführungen zum Punkt "Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen".

Prämedikation wurde ermittelt und in die Docetaxel-Kosten neu eingerechnet (Lauer-Fischer GmbH, 2011; Lipp, 2012).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand Einreichung Dossier dh ohne Berücksichtigung der neuen AMPPreisV)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Abirateronacetat	Zytiga <sup>®</sup> (120 Tabletten zu 250 mg) N3 €5.445,13 inkl. 19% M St	4.739,08 pro Packung
Docetaxel-Retherapie	Docetaxel Hospira <sup>®</sup> 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung € 1.584,07 (Lauertaxe AVP) inkl. 19% wSt.	1.508,65 pro Ampulle
<b>Dexamethason</b>	Dexamethason Galen 8 mg 20 Stk. € 31,99 (Lauertaxe AVP) inkl. 19% MwSt.	<b>2 ,94 pro Packung</b>
Cabazitaxel	Jevtana <sup>®</sup> 60 mg Konzentrat u. Lösungsmittel z. Herst. einer Infusionslösung € 5.439,05 (Lauertaxe AVP) inkl. 1 % MwSt.	4733,80 pro Ampulle
Prednison (bzw. Best Supportive Care)	Prednison 5 mg Galen <sup>®</sup> (100 Tabletten N3) € 15,39 (Lauer-Taxe AVP) inkl. 19 % Mwst	13,34 pro Packun

Auflistung der Einzelkosten pro Therapie, Korrektur Tabelle 3-T Dossier:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Abirateronacetat  (Zielpopulation sowie Patientenkollektiv A und Patientenkollektiv B)	Zytiga = 35.536,78 Prednison = 60,02 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 1.126,55 Zusatzleistungen: 62,83 - 98,53	
Docetaxel-Retherapie	Docetaxel = 3.818,76 Prednison = 16,81 <b>Dexamethason 13,47</b> GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 845,00 Zusatzleistungen: 72,48 - 108,18	
Cabazitaxel	Cabazitaxel = 21.302,10 Prednison = 33,62 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 973,16 Zusatzleistungen: 114,73 - 186,13	
Prednison (bzw. Best Supportive Care)	Prednison = 29,43 GKV-Leistungen Urologen/Häm-Onko = 109,17 Zusatzleistungen: 13,40	

Korrektur Tabelle 3-10 des Dossiers: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Abirateronacetat	Zielpopulation: Männliche Patienten mit mCRPC deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (Zielpopulation = Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen) 5950 Patienten	36.786,18 bis 36.821,88	218.877.771,00 bis 219.090.186,00
Abirateronacetat	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison) 4463 Patienten	36.786,18 bis 36.821,88	164.176.721,30 bis 164.336.050,40
Abirateronacetat	Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Retherapie) (1487 Patienten)	36.786,18 bis 36.821,88	54.701.049,66 bis 54.754.135,56
Docetaxel-Retherapie	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom	<b>4.766,52 bis 4.802,22</b>	<b>28.360.794,00 bis 28.573.209,00</b>

		<table border="1"> <tr> <td></td> <td>(5950 Patienten)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cabazitaxel</td> <td>Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (5950 Patienten)</td> <td>22.423,61 bis 22.495,01</td> <td>133.420.479,50 bis 133.845.309,50</td> </tr> <tr> <td>Prednison (bzw. Best Supportive Care)</td> <td>Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die keine spezifische antitumoröse Therapie in Frage kommt (5950 Patienten)</td> <td>151,60</td> <td>902.020,00</td> </tr> </table> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Verwendung der von Janssen-Cilag gelieferten Neuberechnung der Gesamtkosten unter Berücksichtigung der Docetaxel Prämedikation mit Dexamethason.</p>		(5950 Patienten)			Cabazitaxel	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (5950 Patienten)	22.423,61 bis 22.495,01	133.420.479,50 bis 133.845.309,50	Prednison (bzw. Best Supportive Care)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die keine spezifische antitumoröse Therapie in Frage kommt (5950 Patienten)	151,60	902.020,00	
	(5950 Patienten)														
Cabazitaxel	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind (5950 Patienten)	22.423,61 bis 22.495,01	133.420.479,50 bis 133.845.309,50												
Prednison (bzw. Best Supportive Care)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die keine spezifische antitumoröse Therapie in Frage kommt (5950 Patienten)	151,60	902.020,00												
S.57, Z.16-17	Janssen-Cilag	<p><b>Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt, <i>„die radiologischen Leistungen, die der pU angibt, [ ] nicht in der Fach- und Gebrauchsinformation verortet [sind] und werden daher nicht berücksichtigt.“</i></p> <p>Die Empfehlungen zu radiologischen Verlaufskontrollen ergeben sich aus der Notwendigkeit, eine onkologische Therapie auf seine Wirksamkeit zu überprüfen. Insofern entsprechen sie sowohl der Fachinformation als auch dem Wirtschaftlichkeitsgebot des SGB V. Dies ist vor</p>	Siehe vorherige Ausführungen zum Punkt "Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen".												

	<p>dem Hintergrund zu sehen, dass eine onkologische Therapie in aller Regel bis zum Nachweis einer weitergehenden Tumorprogression verabreicht wird. Zeigt sich eine signifikante Tumorprogression, sollte die entsprechende Therapie beendet und ggf. durch eine andere (verfügbare) Therapie ersetzt werden. Dieses weltweit angewandte Verfahren der Therapieführung onkologischer Therapie soll die unnötige Belastung eines Patienten mit einer nicht mehr wirksamen Therapie, aber auch eine daraus resultierende unnötige Kostenbelastung der Sozialversicherung verhindert werden. Die Beurteilung einer antitumorösen Therapie des Prostatakarzinoms kann dabei über die Bestimmung des PSA-Wertes erfolgen, was aber von vielen Experten als nicht ausreichend angesehen wird, da gerade im Therapiesegment des fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach Docetaxel-Vorbehandlung der PSA-Wertes keine sichere Aussagekraft zum Führen einer Therapie mehr hat. Aus diesem Grunde empfehlen z.B. die Experten des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network, einem Zusammenschluss von mehr als 30 der führenden US-amerikanischen Tumorzentren, in ihren Leitlinien zur Behandlung von Prostatakarzinomen mit Chemotherapie, dass ein PSA-Wert allein zur Beurteilung eines Ansprechens nicht ausreicht, sondern immer klinische und radiologische Kriterien hinzugezogen werden sollen ((NCCN, 2011) Seite PROS-F)</p> <p>Die radiologischen Untersuchungen dienen daher der Beurteilung des Therapieansprechens, was essentiell für die optimale Therapieführung einer onkologischen</p>	
--	--	--

		<p>Therapie ist und durch rechtzeitige Therapiebeendigung Kosten für die GKV vermeiden kann. Solche Verlaufskontrollen werden in regelmäßigen Abständen als möglichst untersucherunabhängige Methodik (= CT oder MRT) durchgeführt. Für die Kalkulationen der systemischen Therapien wurden dabei bei allen Therapien CT-Verlaufskontrollen im Abstand von jeweils 3 Monaten bzw. 3 Zyklen angenommen. Bei bester supportiver Therapie wurden diese Kontrollen dagegen nicht angenommen. Die Wahl auf die computertomographischen Verlaufskontrollen begründet sich auf den internationalen Standardkriterien für die Beurteilung onkologischer Therapie, die als RECIST 1.1 veröffentlicht sind (Eisenhauer, 2009; NCCN, 2011). Hierzu wurden Kontrollen der Regionen angenommen, in denen eine Metastasierung beim Prostatakarzinom am häufigsten zu finden ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der Berücksichtigung der radiologischen Kosten, wie von Janssen-Cilag im Dossier angeführt.</p>	
S. 57 Z.19-22	Janssen-Cilag	<p><b>Jahrestherapiekosten</b></p> <p>Das IQWiG schreibt: „Ohne die radiologische Leistungen sind die im Dossier angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Abirateronacetat etwa 3 % zu hoch angesetzt und für Docetaxel über 10 % zu hoch angesetzt. Für die <i>best supportive care</i> mit Prednison sind die Jahrestherapiekosten um ca. 70 % falsch zu hoch berechnet.“</p> <p>Diese Aussage des IQWiG ist nicht nachvollziehbar, da keine Detailangaben zu den Berechnungen der</p>	Siehe Ausführungen zu den Therapiekosten in Abschnitt A Punkt 4 "Beschluss" Unterpunkt 4 "Therapiekosten", Seiten 13 bis 16, sowie in Abschnitt B Punkt 2.2.4 "Therapiekosten", Seiten 22f.

	<p>angegebenen Prozentsätze dargestellt werden. Die erwähnten radiologischen Untersuchungen sind z.B. nur kostenrelevant für Docetaxel- und Abiraterone-Therapien, während bei der besten supportiven Behandlung keine radiologischen Leistungen eingerechnet wurden. Der Prozentsatz von 70% zu hoch kalkulierte Jahrestherapiekosten für beste supportive Behandlung dürfte sich am ehesten durch die Grundpauschalen und Onkologie-Vereinbarungspauschalen ergeben haben. Da diese Abrechnungsleistungen aber zur onkologischen Grundbehandlung der Patienten mit Prostatakarzinomen gehören und auch bei einer besten supportiven Therapie als Kosten für die GKV entstehen, müssen diese Kosten auch in der Kalkulation der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden. Auch kann die Annahme einer falsch hohen Berechnung für Docetaxel auf der Basis nicht notwendiger radiologischer Untersuchungen nicht gehalten werden, da die radiologischen Untersuchungen essentieller Bestandteil einer qualifizierten onkologischen Therapieführung sind und die Kosten somit von der GKV getragen werden müssen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der von Janssen-Cilag im Dossier angeführten Kosten, unter Berücksichtigung der Neuberechnungen in dieser Stellungnahme.</p>	
--	--	--

## Literaturverzeichnis

Agarwal N, Sonpavde G, Sartor O. Cabazitaxel for the treatment of castration-resistant prostate cancer. England, Future oncology (London, England) 2011; 7(1): 15-24.

Alberta Health Services. A Pilot Study of Exercise in Patients With Docetaxel-Based Chemotherapy for Hormone Refractory Prostate Cancer. Clinicaltrials.gov 2010 [Zugriff am 20.01.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00271687>.

Analytica International. Progression nach Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC). Analytica International. 2012a

Analytica International. Registersuche für Indirekten Vergleich und Weitere Untersuchungen. Analytica International. 2012b

Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. Oncol Rep 2008; 20(4): 891-896.

Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de WR, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res 2010; 16(1): 203-211.

Beekman KW, Fleming MT, Scher HI, Slovin SF, Ishill NM, Heller G et al. Second-line chemotherapy for prostate cancer: patient characteristics and survival. Clin Prostate Cancer 2005; 4(2): 86-90.

Blesa JMG, Marco VG, Giner-Bosch V, Fuentes PC, Candel VA. Phase II trial of oxaliplatin and capecitabine after progression to first-line chemotherapy in androgen-independent prostate cancer patients. United States, Lippincott Williams and Wilkins. American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials 2011; 34(2): 155-159.

Buchler T, Harland SJ. Chemotherapy for hormone-resistant prostate cancer: Where are we today? Indian J Urol 2007; 23(1): 55-60.

Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. Cancer 2002; 95(1): 155-163.

Cella D. The Validity of version 4 of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P). 2012. Unpublished Work.

Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. Semin Oncol 1998; 25(3 Suppl 7): 43-46.

Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3385-3391.

Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 2009; 12(1): 124-129.

Cella D, Zagari MJ, Vondoros C, Gagnon DD, Hurtz HJ, Nortier JW. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 366-373.

Cepeda MS, Africano JM, Polo R, Alcalá R, Carr DB. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain? *Pain* 2003; 105(1-2): 151-157.

Cleeland CS, Syrjala KL. How to assess cancer pain. *Handbook of Pain Assessment*. Turk DC, Melzack MR. New York, The Guilford Press. 1992: 362-387.

Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. *Med Oncol* 2011

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995-2005.

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.

Decision Resources. Prostate cancer in Germany: An epidemiological review and projection of cases Prepared by Mike Hughes, Principal Epidemiologist, Decision Resources, Inc., Burlington, MA. 12. 2011

Deutsche Gesellschaft für Urologie. Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms - Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Endgültige, verabschiedete Fassung ausstehend). Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. 2011 [Zugriff am 20.01.2012]. URL: [http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3\\_LL\\_PCAS3\\_PCa\\_Aktualisierung\\_2011\\_110912f.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf).

Di Lorenzo G. Phase II study of docetaxel retreatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2010a: 47

Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011; 107(2): 234-239.

Di Lorenzo G, Palmieri G, Buonerba C, Marinelli A, De PS, Ferro M et al. Docetaxel retreatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. Abstracts of the 20th Annual Meeting of SIUrO 2010b: 1533

Djulgovic B, Kumar A, Soares HP, Hozo I, Bepler G, Clarke M et al. Treatment success in cancer: new cancer treatment successes identified in phase 3 randomized controlled trials conducted by the National Cancer Institute-sponsored cooperative oncology groups, 1955 to 2006. Arch Intern Med 2008; 168(6): 632-642.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247.

Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 1997; 50(6): 920-928.

European Medicines Agency. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. European Medicines Agency 2001 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf).

European Medicines Agency. Scientific Advice - Abiraterone acetate (CB7630). European Medicines Agency 2007. unpublished report.

European Medicines Agency. Orphan medicinal product designation. European Medicines Agency 2011 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/01/WC500069827.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/01/WC500069827.pdf).

European Medicines Agency. Zytiga (abiraterone). European Medicines Agency 2012 [Zugriff am 22.01.2012]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human\\_med\\_001499.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jenabled=true).

Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. BJU Int 2010; 106(7): 974-978.

Eymard JC, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Lepille D, Kerbrat P et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol 2007; 18(6): 1064-1070.

Firek P, Pfister DT. Docetaxel rechallenge at PSA relapse after docetaxel chemotherapy at hormone-refractory prostate cancer. ASCO Meeting Abstracts 2010a: 93-93.

Firek P, Thuer D. Rechallenge docetaxel versus docetaxel/Bevazizumab at PSA - chemo recurrence after docetaxel therapy in hormone refractory prostate cancer. ONKOLOGIE 2010b; 33((S2)): 97-98.

Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Jones RJ, Staffurth JN et al. Final Overall Survival (OS) Analysis of COU-AA-301, a Phase 3 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Pretreated With Docetaxel. The European Multidisciplinary Cancer Congress 2011; September 23-27: Stockholm, Sweden. ECCO 2011 (oral presentation) 2011; Abstract 7000

Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. Berlin, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2012: 78

Gernone AG, Troccoli GT, Pagliarulo VP, Pagliarulo AP. Retreatment with docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). Eur Urol 2010; 9(2): 283

GKV-Spitzenverband, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). 2011

Hao Y. Analysis Of Patient-Reported Outcomes Data from ZYTIGA Trial COU-AA-301 v2. JANSSEN GLOBAL SERVICES, LLC. 2011

Harzstark AL, Rosenberg JE, Weinberg VK, Sharib J, Ryan CJ, Smith DC. Ixabepilone, Mitoxantrone, and Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel-Based Therapy: A Phase 2 Study of the Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. Cancer 2011; 117(11): 2419-2425.

Heidenreich A, Pfister DT. Docetaxel rechallenge versus docetaxel/bevacizumab in castration-resistant prostate cancer following first-line docetaxel. ASCO Meeting Abstracts 2010: 178-178.

Hospira. Fachinformation Docetaxel Hospira. 2010

Hwang SS, Chang VT, Cogswell J, Kasimis BS. Clinical relevance of fatigue levels in cancer patients at a Veterans Administration Medical Center. Cancer 2002; 94(9): 2481-2489.

IQWiG. Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011a; IQWiG-Berichte - Nr. 112 [Zugriff am 20.01.2012a]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).

IQWiG. Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. 2011b [Zugriff am 20.01.2012b]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).

IQWiG. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2011c; IQWiG Berichte Jahr 2011 Nr. 96 [Zugriff am 20.01.2012c]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001\\_Ticagrelor\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-5/2011-01-01-D-001_Ticagrelor_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf).

IQWiG. Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012a; IQWiG-Berichte - Nr. 114 [Zugriff am 20.01.2012a]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003\\_Cabazitaxel\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).

IQWiG. Positronenemissions-tomographie (PET) und PET/CT bei Alzheimer Demenz. 2012b; IQWiG-Auftrag: D06-01N [Zugriff am 20.01.2012b]. URL: <http://www.iqwig.de>.

Jankovic B, Beardsley E. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: A population based analysis. ASCO Meeting Abstracts 2008: 196

Janssen-Cilag. Position der Firma Janssen-Cilag GmbH zur erneuten Beratungsanfrage zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß §6 Kapitel 5 Verfahrensordnung für die Bewertung des Zusatznutzens des neuen Wirkstoffs Abirateronacetat (Zytiga®) in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. 2011. unpublished report.

Janssen-Cilag. Prävalenzschätzungen. 2012. unpublished report.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60(5): 277-300.

Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. J Pain 2003; 4(7): 407-414.

Joung JY, Jeong IG, Han KS, Kim TS, Yang SO, Seo HK et al. Docetaxel chemotherapy of Korean patients with hormone- refractory prostate cancer: comparative analysis between 1st-line and 2nd-line docetaxel. Korea (South), Yonsei medical journal 2008; 49(5): 775-782.

KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM für das erste Quartal 2012. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012 [Zugriff am 21.01.2012]. URL: <http://www.kbv.de/8170.html>.

Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? Support Care Cancer 2004; 12(9): 626-633.

Lauer-Fischer GmbH. Preisinformation Dexamethason - Galen [online]. 2011

Lee JS, Hobden E, Stiell IG, Wells GA. Clinically important change in the visual analog scale after adequate pain control. Acad Emerg Med 2003; 10(10): 1128-1130.

Lipp R. Kostenkalkulation Dossier Abirateronacetat. 2012

Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A et al. THE DELAY FROM THE LAST CYCLE OF DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY TO PROGRESSION IS A STRONG PREDICTIVE FACTOR OF ACTIVITY OF SECOND LINE DOCETAXEL IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. OXFORD UNIV PRESS, GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND. Annals of Oncology 2008; 19(S8): 199-199.

Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. Eur J Cancer 2010; 46(10): 1770-1772.

Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. J Urol 2007; 178(3 Pt 2): S36-S41.

Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. Cancer 1999; 85(5): 1186-1196.

National institute for Health and Clinical Excellence. Appraising life-extending, end of life treatments. NICE 2009 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: <http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>.

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Prostate Cancer - Version 4.2011. National Comprehensive Cancer Network. 2011 [Zugriff am 21.01.2012]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).

Ohlmann CH, Engelmann UH. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. ASCO Meeting Abstracts 2005: 4682

Olbert P, Schrader AJ, Hegele A, Hofmann R. Wiederholte Docetaxel (DOC) basierte Chemotherapie beim hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPC): Toxizität und Ansprechen. DGU 2008: 3

OncoGenex Technologies. A Study Evaluating the Pain Palliation Benefit of Adding Custirsen to Docetaxel Retreatment or Cabazitaxel as Second Line Therapy in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). Clinicaltrials.gov 2012 [Zugriff am 20.01.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01083615>.

OnkoDataMed GmbH. Retrospektive Auswertung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom - Amendment 4. OnkoDataMed GmbH. 2012. unveröffentlicht.

Pfister D. Docetaxel - Rechallenge bei PSA - Rezidiv nach Docetaxel  
Chemotherapie bei hormonrefraktärem Prostatakarzinom (HRPCA). DGU 2008: P  
3.15

Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and  
management. *Oncologist* 1999; 4(1): 1-10.

Prokorovsky I, Sorensen S, Peng S. Overall Safety Profile. United BioSource  
Corporation. 2012a

Prokorovsky I, Sorensen S, Peng S. Summary of the Statistical Re-Analysis of OS  
by Docetaxel Re-Treatment Classification. United BioSource Corporation. 2012b;  
A2-9661-002. unveröffentlicht.

Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends.  
Robert Koch Institut (RKI) 2010 [Zugriff am 12.01.2012]. URL:  
[http://www.rki.de/clin\\_151/nn\\_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/kid\\_node.html?\\_nnn=true](http://www.rki.de/clin_151/nn_204078/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/kid_node.html?_nnn=true).

Robert L, Maroto JP, Sebio A, Martin C, Palou J, Sancho G. Docetaxel  
rechallenge in patients with prostate cancer progressing under castration levels of  
testosterone (PPuCT): A single-center study. *ASCO Meeting Abstracts* 2011;  
9(29(15\_suppl)): e15105

Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G et  
al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory  
prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or  
mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110(3): 556-563.

Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bublely GJ, Taplin ME, Ryan CW et al. A phase 2  
study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory  
prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112(3): 521-526.

Saad F, Hotte S, North S, Eigl B, Chi K, Czaykowski P et al. Randomized phase II  
trial of Custirsen (OGX-011) in combination with docetaxel or mitoxantrone as  
second-line therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer  
progressing after first-line docetaxel: CUOG trial P-06c. *Clin Cancer Res* 2011;  
17(17): 5765-5773.

Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer  
pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with  
function. *Pain* 1995; 61(2): 277-284.

Sevcenco S, Kramer G, Klarte T, Szendroi A, Marberger M. PREDICTORS OF  
RESPONSE TO DOCETAXEL RE-TREATMENT IN PATIENTS WITH  
CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. *Eur Urol* 2010; 9(6): 658

SGH Consulting. Altersadjustierte Lebenserwartung unter Chemotherapie -  
Hochrechnung. 2012. unpublished report.

Sloan J, Symonds T, Vargas-Chanes D, Fridley B. Practical Guidelines for  
Assessing the Clinical Significance of Health-Related Quality of Life Changes  
within Clinical Trials. *Drug Information Journal* 2003; 37: 23-31.

South West Public Health Observatory. SWPHO Briefing 4: Prostate cancer survival by stage. Cancer Analysis Team, South West Public Health Observatory. 2008 [Zugriff am 11.01.2012]. URL: <http://www.swpho.nhs.uk/resource/view.aspx?RID=41287>.

Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351(15): 1502-1512.

Team Gesundheit. Nachtrag zur Querschnittsanalyse zur Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom: Altersadjustierte Hochrechnung der Prävalenz von C61 in 2008 auf 40,2 Millionen Männer in Deutschland. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung, an der Universität Duisburg - Essen. 2012. unpublished report.

Teva Pharmaceutical Industries. Comparison of Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination With OGX-011 in Men With Prostate Cancer (SYNERGY). Clinicaltrials.gov 2011 URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01188187>.

Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1996; 12(5): 273-282.

Verband forschender Arzneimittelhersteller. Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. in "Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ticagrelor". Verband forschender Arzneimittelhersteller 2011: 240-267. [Zugriff am 11.01.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1826/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_ZD.pdf).

Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, Cassileth BR. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. J Clin Oncol 2004; 22(9): 1731-1735.

Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. Quality of Life Research 1999; 8(7): 604

Yun YH, Lee MK, Chun HN, Lee YM, Park SM, Mendoza TR et al. Fatigue in the general Korean population: application and normative data of the Brief Fatigue Inventory. J Pain Symptom Manage 2008; 36(3): 259-267.

## 5.2 Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat
Stellungnahme von	Astellas Pharma GmbH Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München Ansprechpartner: Dr. Marco Groß-Langenhoff

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Astellas Pharma GmbH	<p>Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Die in der Dossierbewertung aufgeführte Vergleichstherapie</p> <p><i>„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, wobei diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch für diejenigen Patienten gilt, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie in Frage kommen (Rechallenge)“ [1]</i></p>	<p>Aus der unter Abschnitt B Punkt 2.1 Unterpunkt 4 dargestellten Evidenz ergeben sich als Therapieoptionen für das kastrationsresistente Prostatakarzinom neben der Initiierung, Weiterführung oder Anpassung einer hormonablativen Therapie die palliative Behandlung mit Glucocorticoiden sowie die zytotoxische Behandlung mit Mitoxantron, Docetaxel oder Cabazitaxel. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte, jeweils in Kombination mit Prednison/Prednisolon, für Docetaxel sowie für Cabazitaxel jeweils gegenüber Mitoxantron gezeigt werden. Da Cabazitaxel sich erst seit Mitte 2010 in den USA und seit dem 15.04.2011 in Deutschland auf dem Markt befindet, ist die Erfahrung in der praktischen Anwendung für Cabazitaxel noch sehr begrenzt und Cabazitaxel kann daher noch nicht als in der praktischen Anwendung bewährt gelten.</p> <p>Bei den vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten handelt es sich um Patienten, die bereits mit Docetaxel behandelt wurden und deren Erkrankung während oder nach der Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient</p>

	<p>kann nicht in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wiedergefunden werden.</p> <p>Die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms in der Version 1.01 [2] gibt die Empfehlung 6.32 ab, dass</p> <p><i>„Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand [...] die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden [sollte] (Empfehlungsgrad B)“.</i></p> <p>Allerdings werden keine differenzierten Angaben zu Docetaxel in der Zweitlinientherapie gemacht. In der aktualisierten Version 2.0, die bis zum 12.10.2011 zur Kommentierung veröffentlicht wurde,</p>	<p>ist. Welcher Art der Progress ist, beispielsweise PSA(Prostate Specific Antigen)-Progress oder radiografischer Progress, ist nicht näher definiert. Ein zeitlicher Schwellenwert für das Auftreten des Progresses nach Beendigung der Docetaxel-haltigen Chemotherapie wird nicht angegeben. Da die Progression der Erkrankung dem Krankheitsverlauf entspricht, beschreibt das Anwendungsgebiet ein im Hinblick auf den Behandlungserfolg von Docetaxel heterogenes Patientenkollektiv. Es umfasst sowohl Patienten, bei denen Docetaxel zu einer Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung geführt hat und deren Erkrankung auf eine weitere Behandlung mit Docetaxel erneut ansprechen könnte, als auch Patienten, bei denen der Therapieerfolg von Docetaxel noch nicht beurteilt werden kann – insbesondere während der ersten Docetaxel-Zyklen ist die Beurteilung des Behandlungserfolges anhand von PSA-Werten mit großen Unsicherheiten behaftet –, sowie Patienten, deren Erkrankung nicht ausreichend auf die Behandlung mit Docetaxel angesprochen hat.</p> <p>Da Docetaxel bisher als einzige der in der praktischen Anwendung bewährten Therapie einen Überlebensvorteil gezeigt hat, entspricht die Weiterbehandlung mit Docetaxel derjenigen Patienten des Anwendungsgebiets, deren Erkrankung bereits auf Docetaxel angesprochen hat, sowie derjenigen Patienten, bei denen der</p>
--	--	---

	<p>wird in den Empfehlungen zwischen Erst- und Zweitlinientherapie unterschieden [3]. Die Empfehlungen für die Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in der Zweitlinie lauten:</p> <p><i>„Empf. 6.34: Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden (Empfehlungsgrad A).“</i></p> <p><i>„Empf. 6.35: Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden. Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt. Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v.a. an</i></p>	<p>Behandlungserfolg noch nicht beurteilt werden kann, dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Für diejenigen Patienten des Anwendungsgebietes, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, entspricht die Behandlung mit Glucocorticoiden (Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon) sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie) dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse.</p> <p>Der unterschiedlichen Therapiesituation dieser beiden vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen Rechnung tragend, wurde eine Zerteilung der Populationen der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen. Der Unter-ausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. September 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <p>"Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie gilt auch für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge").</p>
--	--	---

	<p><i>hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen (Empfehlungsgrad A).“</i></p> <p>Auf die Möglichkeit einer Docetaxel-Retherapie wird in den Hintergrundinformationen zu Empfehlung 6.36 [„<i>Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. Empfehlungsgrad 0“</i>] hingewiesen:</p> <p><i>„Die genannten Regime zeigten bisher keinen Überlebensvorteil. Vor allem aus diesem Grund wird der Stellenwert anderer Therapiekombinationen als nachrangig angesehen. Gegen einen palliativen Einsatz beim Fehlen einer lebensverlängernden Wirkung sprechen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel kann insbesondere bei Patienten mit</i></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie).</p> <p>Als "Best Supportive Care" wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet."</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Unterausschuss Arzneimittel am 13. September 2011 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 20. März 2012 festgestellt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie "Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon" für Patienten gilt, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-</p>
--	---	--

	<p><i>primär gutem Ansprechen auf diese Therapie erwogen werden.“</i></p> <p>Allerdings eben nicht in Form einer Empfehlung, sondern lediglich als Information mit dem Hinweise, dass dies „erwogen werden kann“.</p> <p>In der aktualisierten Version der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie wird dreiwöchentlich Docetaxel in der Dosierung 75 mg/m<sup>2</sup> für die Erstlinie empfohlen [4]:</p> <p><i>„In patients with metastatic CRPC, and who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks has shown a significant survival benefit (GR A)“.</i></p> <p>Eine erneute Gabe von Docetaxel kann in Erwägung gezogen werden, wenn der Patient initial auf Docetaxel angesprochen hat:</p>	<p>haltige Chemotherapie infrage kommen ("Re-challenge"), jedoch nicht für Patienten, die während einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind. Für diese Patienten wird Docetaxel nicht mehr als geeignete Therapieoption angesehen. Für diese Patienten ist "Best Supportive Care" die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>
--	---	---

	<p><i>„Second-line docetaxel should be considered in previously responding patients to docetaxel. Otherwise, treatment is tailored to the individual patient (GR B)“.</i></p> <p>Auch hier wird keine klare Empfehlung ausgesprochen.</p> <p>Fazit</p> <p>Die Docetaxel-Retherapie entspricht nicht dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und ist daher ohne Leitlinien-Empfehlung für die Zweitlinientherapie. Die vorgenommene Unterteilung der Patienten in zwei Patientenpopulationen, die Best-Supportive-Care-Population und die Docetaxel-Retherapie-Population, ist somit nicht sachgerecht.</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		-	

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Berichte – Nr. 112 Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
Dossierbewertung Auftrag A11-20, Version 1.0 [online] vom 29.12.2011 [Zugriff:  
20.01.2012]  
[http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF)
2. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3  
zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des  
Prostatakarzinoms; Version 1.03 [online] von 03.2011 [Zugriff: 20.01.2012]  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022-OL-I\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_Langfassung\\_V1-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-I_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf)
3. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3  
zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des  
Prostatakarzinoms; Aktualisierung [online] von 09.2011 [Zugriff: 20.01.2012]  
<http://www.degro.org/dav/html/leitlinien/LLPCA.pdf> Version 2.0 1
- 4th Heidenreich A, Bolla M, Joniau S et al.: Guidelines on Prostate Cancer; EAU 2011;  
Update January 2011 [online] von 03.2011 [Zugriff: 20.01.2012]  
[http://www.uroweb.org/gls/pdf/08\\_Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08_Prostate_Cancer.pdf)

### 5.3 Stellungnahme der Bayer Healthcare Deutschland

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/Zytiga®
Stellungnahme von	Bayer Healthcare Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bayer Healthcare Deutschland	<p><b>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>                      In seiner Bewertung des Nutzendossiers für Abirateronacetat vom 29.12.2011 übernimmt das IQWiG die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, die auch vom pU im Nutzendossier angewandt wurde. Das IQWiG macht sich damit die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu Eigen und erkennt diese als Maßstab für die Bewertung des Zusatznutzens an. So heißt es auf S.6: „Das Institut folgt der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU in den beiden Patientenpopulationen.“, wobei der pU dabei lediglich der vorausgegangenen Festlegung des G-BA Folge leistete.(1)</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für zwei Subpopulationen festgelegt: für die „<i>best supportive care</i>-Population“ und die „Docetaxel-Retherapie-Population“. Für erstere besteht sie in der „palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie Best Supportive Care (BSC)...“, für letztere in „Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon“</p> <p>Wir stimmen mit der Festlegung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie überein, finden jedoch die Beschränkung auf die sogenannte, „<i>best supportive care</i>-Population“ sowie auch die Abgrenzung einer „Docetaxel-Retherapie-Population“ und der daraus folgenden Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht akzeptabel.</p> <p>Die Abgrenzung der Patientenpopulation „Docetaxel-Retherapie-Population“ durch G-BA und IQWiG erfolgt lediglich aufgrund des Kriteriums, dass für diese Patienten „eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt“ (siehe S. 3 unten). Diese Beschreibung „infrage kommen“ wird von Seiten des IQWiGs nicht weiter klar definiert.(1)</p> <p><u>Phase-III-Studie TAX-327 umfasst nicht Docetaxel-Retherapie-Patientenpopulation</u>                      Die Phase-III-Studie Docetaxels (TAX-327-Studie) (2) für das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPC) prüfte bei 1006 Patienten eine Therapie mit Docetaxel plus Prednison versus Mitoxantron plus Prednison. Die Einschlusskriterien der TAX-327-Studie schlossen eine Vortherapie mit Zytostatika (ausgenommen Estramustin) aus. Außerdem erlaubte diese Studie auch keine Unterbrechung der Docetaxel-Therapie</p>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH, Seiten 156 - 160.</p>

über mehr als 3 Monate und die anschließende Wiederaufnahme der Therapie mit Docetaxel. Somit wurden in dieser großen Phase-III-Studie keine Patienten eingeschlossen, die dem Kriterium Docetaxel-Retherapie entsprechen.

#### Keine ausreichende Evidenz für Docetaxel-Retherapie in weiteren kleinen Studien

Nach dem Maßstab von evidenzbasierter Medizin gibt es keine ausreichenden Daten, die die Wirksamkeit einer Docetaxel-Retherapie belegen. So resümiert das IQWiG in seiner Dossierbewertung auf S. 38 oben zu Recht: „Im Dossier wurden die Studien Lorient 2010 [7], Eymard 2010 [12], Di Lorenzo 2010 [23] und Ansari 2008 [24] als weitere Untersuchungen vorgelegt. Die Studien haben den Evidenzgrad IV (alle 4 Studien sind 1-armig, und 3 der 4 Studien sind retrospektiv). Der pU schätzt die Aussagekraft dieser Studien als gering ein, das Institut schließt sich dieser Einschätzung an.“ Darüber hinaus haben wir nach weiteren Publikationen zu dieser Frage gesucht und noch 2 Studien gefunden. Beer et al. (3) untersuchten in einer 1-armigen Studie 37 Patienten mit androgen-unabhängigen Prostatakarzinom, die mit Calcitriol + Docetaxel behandelt wurden. Davon waren 11 für eine intermittierende Chemotherapie geeignet, von denen wiederum 8 evaluierbar waren, davon 5 Patienten mit PSA-Reduktion und 2 Patienten mit radiologisch messbaren Läsionen. Das Abstract von Ohlmann CH et al. (4) berichtet von einer Serie von 25 Patienten mit PSA-Progress nach Docetaxel, die eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhielten.

All diese Daten bieten keinen ausreichenden evidenzbasierten Nachweis dafür, dass eine Retherapie mit Docetaxel bezüglich harter patientenbezogener Kriterien wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität einen definitiven Nutzen bringt. Somit wird das geforderte Kriterium aus Kapitel 5, §6, Abs. 3 der Verfahrensordnung nicht erfüllt, in dem definiert ist, dass „die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein muss, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat...“.

#### Kein substantieller Rückhalt in Leitlinien

In der interdisziplinären S3-Leitlinie (5) der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms findet sich kein Hinweis auf eine Docetaxel-Retherapie, erst recht keine Empfehlung dafür. Ebenso findet eine Docetaxel-Retherapie in der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) keinerlei Erwähnung (6). Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) vom Januar 2011 lautet bereits in der Tabelle in Abschnitt 17.12 (7): „In patients with relapse following first-line docetaxel chemotherapy, based on the results of prospective randomised clinical phase III trials, cabazitaxel and abiraterone are regarded as first-choice option for second-line treatment. Second-line docetaxel may be considered in previously responding docetaxel-treated patients. Otherwise

treatment is to be tailored to the individual patient. In case patients are not eligible for cabazitaxel or abiraterone, docetaxel is an option." Die Ausführungen im Text (S. 138 unter 17.9.11 im 1. Absatz) erwähnen als Optionen für eine Salvage-Chemotherapie nach Erstlinienbehandlung mit Docetaxel neben „intermittent docetaxel chemotherapy“ auch „molecular-targeted therapy ... and second-line satraplatin“, wobei Satraplatin in einer großen randomisierten Phase-III-Studie keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte und keine Zulassung besitzt (8, 9). Die EAU-Leitlinie, die im Januar 2011 veröffentlicht wurde, favorisiert eindeutig Cabazitaxel bereits vor seiner europäischen Zulassung am 20.03.2011 sowie Abirateron vor seiner Zulassung am 07.09.2011 als jeweils erste Wahl für die Zweitlinientherapie. Die Leitlinie präferiert diese beiden Substanzen aufgrund des hohen Evidenzlevels klar vor Docetaxel, das nur eine Option neben anderen darstellt, falls Cabazitaxel oder Abirateron nicht geeignet sind. Trotz des niedrigen Evidenzlevels wurde Docetaxel neben anderen Therapien als Option belassen, weil Cabazitaxel und Abirateron damals noch nicht zugelassen waren, nach der Zulassung nicht sofort in allen europäischen Ländern verfügbar sein würden und außerdem auch die Möglichkeit der Ungeeignetheit von Cabazitaxel bzw. Abirateron für einzelne bestimmte Patienten weiterhin bestehen bleibt. Docetaxel war früher in Ermangelung von besseren Optionen für eine Zweitlinientherapie eine von mehreren Alternativen, unter dem Druck, für diese Patienten, die prognostisch ansonsten nur noch eine äußerst begrenzte Überlebenszeit haben, noch eine weitere palliative Behandlungsoption anbieten zu können. Nach Veröffentlichung der EAU-Leitlinie erscheint Docetaxel dementsprechend nur noch als Ausweichmöglichkeit im Ausnahmefall, denn der Nutzen einer Docetaxel-Retherapie wurde nie nachgewiesen. Somit entspricht die Wahl einer Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr dem aktuellen wissenschaftlichen Stand, was im Widerspruch zu der 4. Forderung der Verfahrensordnung des G-BA in Kapitel 5 § 6, Abs. 3 steht: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören“. Nach Verfo § 6,4,2 muss „die zweckmäßige Vergleichstherapie [...] auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind“ Somit ist es unserer Ansicht nach nicht möglich Cabazitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen, obwohl diese Substanz bereits Einzug in die Leitlinien gefunden hat. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Argumente sollte nicht eine Docetaxel-Retherapie sondern Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie für alle mCRPC-Patienten nach Erstlinienbehandlung mit Docetaxel gewählt werden, weil es keine Daten gibt, die den Nutzen einer Docetaxel-Retherapie nach den Kriterien der Evidence-based-Medicine im Sinne prospektiv randomisierter Studien demonstrieren.

Inkonsistente Bewertungsmaßstäbe

	<p>In seiner Bewertung des Abirateron-Nutzendossiers akzeptiert das IQWiG bezüglich der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie einerseits unzulängliche, meist retrospektive Studien mit Evidenzgrad IV (Loriot 2010 [7], Eymard 2010 [12], Di Lorenzo 2010 [23] und Ansari 2008 [24] ) (1), andererseits fordert es einen wesentlich höheren Evidenzlevel für den Nutznachweis von Abirateron gegenüber dieser Docetaxel-Retherapie, indem es den „unadjustierten indirekten Vergleich“ von den Abirateron-Daten mit eben diesen Docetaxel-Retherapie-Daten verwirft. Eine Harmonisierung der Maßstäbe wäre hier erforderlich. Falls zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund mangelnder besserer Evidenz ein geringeres Evidenzlevel akzeptiert werden muss, erscheint es auch als angebracht, mit exakt dieser Evidenzlage einen indirekten Vergleich durchzuführen.</p> <p><u>Keine positive Nutzenbewertung der Docetaxel-Retherapie</u></p> <p>Ein weiteres Kriterium zur Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Verfahrensordnung des G-BA in Kapitel 5 § 6, Abs.3, Nr. 3 lautet: „Als Vergleichstherapie sollten bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.“ Dieses Kriterium wird ebenfalls von der Docetaxel-Retherapie nicht erfüllt. Der patientenrelevante Nutzen ist, wie oben ausführlich dargelegt aufgrund der dürftigen, unzureichenden Studien und Daten nicht zu belegen. Vom BfArM wurde auf Anfrage von Sanofi Aventis eine mögliche Phase IV Studie mit Docetaxel Retherapie als „aus ethischen Gründen (Verstoß gegen § 40 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 AMG) [als] nicht genehmigungsfähig“ beurteilt. (10)</p> <p>Dagegen wurde der Kontrollarm mit BSC in der COU-AA-301-Zulassungsstudie mit Abirateron offensichtlich von den Ethikkommissionen und vom BfARM seinerzeit als ethisch vertretbar genehmigt.</p> <p><b>Unzureichende Begründung der Quantifizierung des Patientenanteils der Docetaxel-Retherapie-Population</b></p> <p>Entsprechend dem Fehlen einer klaren Definition für die Docetaxel-Retherapie-Population ergibt sich für das IQWiG auch eine extrem ungenaue Quantifizierung des Anteils dieser Population an der gesamten zugelassenen Patientenpopulation.</p> <p>Vom IQWiG wurde in seiner Stellungnahme eine Anzahl von bis zu 50% der Patienten nach einer ersten Therapie mit Docetaxel für eine Retherapie mit Docetaxel als geeignet aufgeführt (Kapitel 5.3, S. 61). Dieser hohe Wert erscheint vor dem Hintergrund der vom pU dargelegten Literaturdaten nicht nachvollziehbar und wurde auch vom IQWiG in seiner Stellungnahme nicht fundiert belegt. Dagegen erscheint die vom pU vorgetragene Schätzung von ca. 25% der Patienten, die für eine Retherapie mit Docetaxel in Frage kommen, schon etwas näher an eine realistische Abschätzung heran zu kommen, aber immer noch zu konservativ. Der tatsächliche Prozentsatz wird außerdem wahrscheinlich mit der</p>	<p>Zum Punkt "Patientenzahlen und Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie" siehe</p>
--	---	---

	<p>Verfügbarkeit neuer Therapiealternativen mit guter Evidenz-Lage (z. B. Cabazitaxel und Abirateron) noch deutlich weiter zurückgehen.</p> <p>Da bisher keine allgemein akzeptierte Definition von Docetaxel-refraktären Patienten in Analogie z.B. zum Platin-resistenten Ovarial-Karzinom (Intervall bis zum Progress / Rezidiv von &lt;6 Monaten) existiert (11), erscheint uns der Bezug des pU auf die Daten von de Bono et al. (12) mit der Annahme einer Docetaxel-Refraktärität bei einer Krankheitsprogression &lt;3 Monaten nach der letzten Therapie mit Docetaxel als hinreichend konservativ, um Patienten eine deutlich toxische Retherapie mit Docetaxel mit geringer Wirksamkeit zu ersparen. Die Einteilung der Patienten in die prognostisch bedeutsamen Gruppen nach der Krankheitsprogression &lt;3 bzw. &gt;3 Monaten nach Ende der Vortherapie wird auch durch prinzipiell gleichlautende Ergebnisse von Loriot et al. unterstützt (13).</p> <p>Die Phase-III-Zulassungsstudie mit Cabazitaxel bei Patienten mit CRPC nach Progress unter bzw. nach einer Docetaxel-haltigen Therapie zeigt in der Analyse der Baseline-Charakteristika in Tabelle 1 (14), dass 24% der Patienten des Mitoxantron-Arms und 27% des Cabazitaxel-Arms <math>\geq 3</math> Monate nach der letzten Dosis Docetaxel einen Progress vor Einschluss in diese Studie entwickelt hatten. Das bedeutet, dass theoretisch maximal etwa 1 Viertel (ca. 25,5%) der Patienten für eine Docetaxel-Retherapie in Frage käme.</p> <p>Dabei ist aber noch nicht berücksichtigt worden, ob bei diesen ~25% der Patienten auch tatsächlich praktisch eine Docetaxel-Retherapie indiziert ist. Um dies eruieren zu können wird im Weiteren versucht, den Nutzen einer weiteren Docetaxel-Exposition abzuschätzen, der entscheidend auch von der Exposition mit Docetaxel in der vorangegangenen Firstline-Therapie mit Docetaxel abhängt. So ergibt sich aus den Daten der Phase-III-Studie von Tannock et al., die zur Zulassung von dreiwöchentlichen Gaben von Docetaxel für das Prostata-Karzinom führte, dass 46% der Patienten die Therapie protokollgemäß nach 10 Infusionszyklen beendeten, 38% der Patienten einen Krankheitsprogress unter der Behandlung erlitten und ca. 11% der Patienten die Therapie auf Grund von Nebenwirkungen beenden mussten (2).</p> <p>Die Analyse von Pond et al., basierend auf den Daten zweier großer Phase III-Studien mit Docetaxel in der Firstline-Therapie des hormonresistenten Prostatakarzinom, legt nahe, dass kein weiterer Überlebensvorteil bei Applikation von mehr als 10 dreiwöchigen Therapiezyklen erzielt werden kann (15). Somit würde bestenfalls etwa die Hälfte der Patienten von einer Retherapie mit Docetaxel profitieren und zwar diejenigen, die nach den Daten der Docetaxel-Zulassungsstudie von Tannock et al. (2) weniger als 9,5 Zyklen (Median) in der Erstlinienbehandlung erhielten. Da eine kontinuierliche und nicht für längere Zeit unterbrochene und somit dosisdichtere Chemotherapie allgemein als wirksamer angesehen wird, erscheint es hinreichend konservativ, die Ergebnisse der Analyse von Pond et al. (15) auch auf die Verhältnisse bei einer anstehenden Retherapie zu übertragen. Unter der konservativen Annahme einer gleichmäßigen Verteilung der Streuung der Anzahl der applizierten Therapiezyklen über das Kollektiv aller Patienten mit einem Krankheitsprogress &gt;3 Monate würde somit nur etwa die Hälfte der oben</p>	<p>Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 122 - 124.</p>
--	--	--

beschriebenen ~25% der Patienten geeignet sein. Folglich würden <13% der ursprünglichen gesamten Patientenpopulation von einer Docetaxel-Retherapie substantiell profitieren können.

Dies ist insofern konservativ, da eine längere Ansprechdauer eher von Patienten mit einer höheren Docetaxel-Exposition, d.h. den vollen protokollgemäßen 10 Therapiezyklen erwartet werden kann. Also wären in der Patientengruppe mit Progress >3 Monate diejenigen Patienten mit einer vorherigen Docetaxel-Therapiedauer von  $\geq 10$  Monaten eher überrepräsentiert, während diejenigen Patienten mit kürzerer Vorbehandlung, bei denen eine Docetaxel-Retherapie noch Sinn machen würde, eher unterrepräsentiert wären. Das bedeutet, dass die Subpopulation von Patienten, bei denen eine Docetaxel-Retherapie letztlich indiziert sein kann, noch weit niedriger sein könnte als 13%. Da außerdem in einem Intervall bis zur möglichen Docetaxel-Retherapie von >3 Monaten bei den üblicherweise älteren Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom Änderungen des allgemeinen medizinischen Zustandes auftreten können, welche die Eignung für eine weitere Chemotherapie in Frage stellen könnten (z.B. Begleiterkrankungen, Komplikationen wie Thrombembolien), erscheint die Annahme von max. 13% für die Patientensubgruppe, die für eine Docetaxel-Retherapie geeignet sein können, zusätzlich konservativ.

Zusammenfassend ist somit naheliegend, dass der Anteil der Patienten, für die eine Retherapie mit Docetaxel geeignet wäre, noch deutlich unter der Angabe des pU von 25% aller Patienten, die eine Docetaxel-haltige Erstlinienbehandlung erhalten haben, liegt. Basierend auf den veröffentlichten Daten der großen Phase-III-Studien beim mCRPC liegt der Anteil dieser Patientenpopulation unter konservativen Annahmen bei unter 13%.

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Abgrenzung einer Docetaxel-Retherapie-Population und daraus resultierend die Festlegung einer Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht haltbar ist, weil die Docetaxel-Retherapie

- nicht von der Patientenpopulation und den Daten der TAX-327-Phase-III-Studie unterstützt wird
- generell nicht ausreichend evidenzbasiert ist (in Widerspruch zu §6, Abs. 3, Satz 2, Nr. 4 des 5.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V)
- keinen Rückhalt in den aktuellen Leitlinien hat (in Widerspruch zu §6, Abs. 3, Satz 2, Nr. 4 des 5.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach

	<p>§35a SGB V)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- durch inkonsistente Bewertungsmaßstäbe gekennzeichnet ist</li> <li>- selbst keine positive Nutzenbewertung aufweist und auch in Zukunft nicht vorlegen können wird (in Widerspruch zu §6, Abs. 4 des 5.Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V).</li> </ul> <p><b><u>Bezugnehmend auf IQWiG-Bericht – Nr.112 Abirateronacetat, Kapitel 2.7.2.8.1, S.49</u></b></p> <p>Die vom IQWiG in den Allgemeinen Methoden (16) definierte Anforderung, dass für den Beleg eines Zusatznutzens regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen zu einer Fragestellung vorhanden sein müssen, sehen wir insbesondere in Hinblick auf onkologische Indikationen als ein ungeeignetes Konzept an.</p> <p>Sowohl aufgrund der niedrigen Prävalenzen und der Schwere vieler onkologischer Erkrankungen als auch der spezifischen methodischen und ethischen Besonderheiten hinsichtlich der Studienentwicklung für neue onkologische Therapien ist die Durchführung mehrerer RCTs häufig weder ethisch vertretbar noch praktisch durchführbar. (17)</p> <p>Zudem verweist auch das IQWiG in den Allgemeinen Methoden auf den Punkt, dass ein Nutzenbeleg im Ausnahmefall auch durch eine einzige Studie ableitbar ist, sofern bestimmte Anforderungen erfüllt sind. (16) Hierbei wird auf das Dokument „European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“(18) verwiesen.</p> <p>Hier wird deutlich ausgeführt, dass bei Berücksichtigung nur einer Studie für den Nachweis eines Nutzenbelegs hohe Anforderungen sowohl an die interne und externe Validität, die Datenqualität als auch an das daraus resultierende Verzerrungspotential gestellt werden.</p> <p>Da die Studie COU-AA-301 auf Basis des niedrigen Verzerrungspotentials (das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig), der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte vom pU und vom IQWiG als hoch aussagekräftig beurteilt wird, sehen wir die Anforderungen für einen Beleg (anstatt lediglich eines Hinweises auf einen Zusatznutzens) als erfüllt an.</p> <p>Darüber hinaus trägt auch eine hohe Anzahl der in die Studie eingeschlossener Patienten zu einem geringen Verzerrungspotential bei und erhöht somit die Ergebnissicherheit.</p>	<p>Zum Punkt "Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 60 - 61.</p>
--	--	---

In nachfolgender Tabelle ist aufgeführt, wie viele Patienten in der COU-AA-301 Studie von Abirateronacetat im Vergleich zu der vom IQWiG ermittelten Zielpopulation eingeschlossen wurden. Darüber hinaus wurde dieses Vorgehen für die Daten aus dem Ticagrelor Beschluss des G-BA angewandt und diese nachfolgend exemplarisch dargestellt. ([1](#), [12](#), [14](#), [19](#))

Tabelle 1: Verhältnis von eingeschlossenen Patienten in Studien zu Anzahl der Zielpopulation

Zu bewertendes Arzneimittel	Indikation (Patientenpopulation)	Zielpopulation untere Grenze (IQWiG-Bewertung/G-BA Beschluss)	Zielpopulation obere Grenze (IQWiG-Bewertung/G-BA Beschluss)	Anzahl eingeschlossener Patienten, der zur Bewertung herangezogene Studie	Studienpatienten/ Untere Grenze Zielpopulation (%)	Studienpatienten/ Obere Grenze Zielpopulation (%)
Ticagrelor	<b>IA/NSTEMI*</b>	181.000	221.000	18.524	10,23	8,38
	STEMI medikamentös	17.000	21.000			
	STEMI PCI	45.000	55.000			
	STEMI CABG	5.000	6.000			
	Alle AKS	248.000	303.000	18.524	7,47	6,11
Abirateron	BSC	2.800	9.200	1.195	42,68	12,99
	Docetaxel Re-Challenge					

\*Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens laut G-BA Beschluss

Laut G-BA Beschluss besteht ein Beleg eines beträchtlichen Zusatznutzens in der Patientenpopulation/Indikation IA/NSTEMI bei Ticagrelor. ([19](#)) Die in der Plato Studie eingeschlossene Anzahl von Patienten spiegelt ca. 8,38% bis 10,23 % der Zielpopulation wieder. Vergleicht man dieses Verhältnis mit dem bei Abirateroneacetat, fällt dies mit Werten zwischen 12,99% und 42,68% deutlich höher aus. Somit ist das Verhältnis von in den Studien eingeschlossenen Patienten zur Zielpopulation bei Abirateroneacetat deutlich höher. Dies verdeutlicht, dass relativ gesehen ausreichend Patienten eingeschlossen wurden. Auch deshalb sollte diskutiert werden, ob nicht sowohl Ergebnissicherheit als auch die Beleglage dementsprechend positiv angepasst werden sollte.

Natürlich ist es augenscheinlich, dass man die Zielpopulation innerhalb Deutschlands nur mit äußerster Vorsicht in Relation zu einem in einer Phase III Studie randomisierten Patientenkollektiv ins Verhältnis setzen kann. Doch gibt dieser Wert einen Hinweis darauf, wie repräsentativ die Patientenzahl in entsprechender Phase III Studie ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

## Literaturverzeichnis

1. IGWiG. Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2012 [cited 2012 20.01.]; Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
3. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. Br J Cancer. 2004 Oct 18;91(8):1425-7.
4. Ohlmann C, Özgür E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen (PSA) relapse in men with hormone-refractory prostate cancer (HRPCA) previously treated with docetaxel-based chemotherapy. Eur Urol Suppl. 2006;5(93):abstract #289.
5. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.; 2011 [cited 2012 18.01]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022-OL-I\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_Langfassung\\_V1-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-I_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf).
6. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010 May;21 Suppl 5:v129-33.
7. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol. 2011 Jan;59(1):61-71.

8. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5431-8.
9. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):572-83.
10. Sanofi-Aventis. Cabazitaxel (Jevtana®) Modul 3. 2012 [cited 2012 20.01.]; Available from: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/>.
11. Schmalfeldt B, Pfisterer J. Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren. Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 2007 [cited 2012 18.01]; Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-035.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035.pdf).
12. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
13. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2010 Jul;46(10):1770-2.
14. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
15. Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, et al. Evaluating the value of number of cycles of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):363-9.

16. IQWiG. Allgemeine Methoden Version 4.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2011 [cited 2012 20.01]; Available from: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
17. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.; 2008 [cited 2012 20.01.]; Available from: <http://www.pa-gesundheit.de/pdf/KNB/03/4.2-Gutachten-Onkologie.pdf>.
18. CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. London: European Medicines Agency (EMA); 2001 [cited 2012 20.01.]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf).
19. G-BA. Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ticagrelor. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss; 2012 [cited 2012 20.01.]; Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15\\_AM-RL-XII\\_Ticagrelor\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1418/2011-12-15_AM-RL-XII_Ticagrelor_BAnz.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme des Berufsverbands der Deutschen Urologen e. V.

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung A11-20, Abirateronacetat Zytiga®
Stellungnahme von	Dr. Axel Schroeder Berufsverband der Deutschen Urologen e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berufsverband der Deutschen Urologen	<p><b>Fristen für eine fundierte Bewertung:</b>            Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Abirateronacetat wurde vom Hersteller das erste Nutzendossier eines die Uro-Onkologie betreffenden Wirkstoffes im Umfang von mehr als 600 Seiten mit verweisen unterschiedlicher systematischer Literaturrecherchen auf über 200 Quellen eingereicht. Das IQWiG hat basierend auf dem vorliegenden Dossier und einer Eigenrecherche der zur Substanz verfügbaren publizierten Evidenz mit seiner Nutzenbewertung von Abirateronacetat (Auftrag A11-20, Version 1.0 vom 29.12.2011) die erste Nutzenbewertung für ein Uro-Onkologikum vorgelegt. Die IQWiG-Nutzenbewertung-Abirateronacetat umfasst 81 Seiten und folgt strengen methodischen Kriterien des IQWiG sowie der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf früheren Nutzenbewertungen (.s Nutzenbewertung A11-02).            In diesem Zusammenhang hat das IQWiG Ende</p>	

	<p>Februar 2011 ebenfalls einen Rapid Report zur „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ vorgelegt</p> <p>Der Berufsverband würde sich gerne fundiert zu der die Urologie betreffenden Nutzenbewertung und der dabei angewandten IQWiG-Methodik äußern. Die Fristen zur Bearbeitung einer fundierten Stellungnahme sind aber viel zu kurz. Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V. sieht sich daher außer Stande, eine dezidierte Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung A11-20 abzugeben.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wird durch eine Quasi-Behörde mit entsprechend ausgestatteten Ressourcen erstellt. Die betreffenden Dossiers stammen von der Industrie. Die Betroffenen, Patientenvertreter und Ärzte respektive deren i.d.R. ehrenamtlich agierende Verbände verfügen nicht über solche Ressourcen. Derartig kurze Fristen führen zwangsläufig zu einer inhaltlichen Beschränkung der Eingaben. IQWiG und G-BA setzen sich so unnötig dem Vorwurf einer beabsichtigten indirekten Beschränkung von Stellungnahmen aus. Die Ergebnisqualität der Gesamtentscheidung des G-BA wird mit einer solchen Vorgehensweise potentiell negativ beeinflusst.</p>	
--	---	--

<p>Berufsverband der Deutschen Urologen</p>	<p><b>Beschränkung auf publizierte Evidenz:</b>  Das 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA regelt die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Nach § 5 Abs. 3 der VerFO „erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu den nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Ergänzend kann ein indirekter Vergleich der Behandlungsoptionen durch das Unternehmen vorgelegt werden, aus dem die Evidenz ersatzweise abgeleitet werden kann.</p> <p>Der Berufsverband ist der Meinung, dass in dem Nutzenbewertungsverfahren lediglich die publizierte wissenschaftliche Evidenz herangezogen wurde, die vom pU ebenfalls vorgelegten indirekten Vergleiche wurden vom IQWiG aus bestimmten formalen Gründen und resultierenden potentiellen Verzerrungen nicht in</p>	<p>Zum Punkt Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 104 - 107.</p>
---	---	---

	<p>die Nutzenbewertung aufgenommen. Nicht erkennbar ist in der Nutzenbewertung, warum der sonst vom IQWiG vorgegebene Weg, dann die jeweils niedrigere Evidenzstufe heranzuziehen, in diesem Fall der ebenfalls im Dossier vorhandene narrative Vergleich, keine Berücksichtigung findet.</p> <p>Die klinische Perspektive wurde in der Nutzenbewertung nicht ausreichend betrachtet. Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt daher Mängel in der auf reinen Formalien basierenden Bewertung und führt bei Übernahme der Empfehlung durch den G-BA potentiell zu einer ethisch inakzeptablen Schiefelage zu Lasten der betroffenen Patienten:</p> <p>Folgt der G-BA dieser Nutzenbewertung, bedeutet dies für die betroffenen Patienten eine Fortführung der Docetaxel-Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass die deutlich bessere Verträglichkeit von Abirateronacetat eine Verlängerung der Docetaxeltherapie nach klinischem Progress ethisch problematisch macht. Dem muss untergeordnet werden, dass die eindeutige Einordnung des Progresses aus dem IQWiG bekannten Gründen Schwierigkeiten macht. Klinische Anwender erhoffen sich basierend auf ihrer gleichlautenden Erfahrungen nicht umsonst eine möglichst baldige Aufhebung der Indikationseinschränkung für Abirateronacetat nach Abschluss der entsprechenden Studien..</p>	<p>Der Einwand wird für weitere Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geprüft.</p>
--	--	---

	<p>Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V., die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und der Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. haben unter ihren Mitgliedern eine nicht repräsentative Blitzumfrage durchgeführt, die ein ungefähres Abbild über die Einschätzung durch die Anwender hinsichtlich der Verträglichkeit der unterschiedlichen therapeutischen Optionen (Abirateronacetat versus Docetaxel) für die stellungnehmenden Personen / Verbände ermöglicht (s. Anlage). Diese eindeutige Einschätzung von 365 Urologen zu Gunsten von Abirateronacetat (95,3%) verdeutlicht die Problematik der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Re-Therapie-Population und sollte nach der Empfehlung des Berufsverbandes im G-BA Beschluss zum Wohle der Patienten überdacht werden.</p> <p>Der Hersteller wird seinerseits aufgefordert, möglichst rasch belastbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu beschaffen oder zu generieren.</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

**Anlage:**

Umfrage unter den Anwendern der die Nutzenbewertung A11-20 betreffenden Arzneistoffe

### 5.5 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateron / ZYTIGA®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 12  S. 21	BPI	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>In der Kategorisierung des Endpunktes Morbidität wird die Zeit bis zur Schmerzprogression in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikation eingeordnet und entsprechend bewertet.</p> <p><b>Kommentar BPI</b></p> <p>Schmerz, insbesondere Tumorschmerz ist ein ständiger Begleiter der betroffenen Patienten und hat den Einsatz von z.T. hochdosierten Schmerzmedikationen inklusive Opiaten bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien zur Folge. Aus Sicht des BPI ist es unverständlich, wie das IQWiG Schmerz als nicht patientenrelevant ansehen kann und bittet hierzu um Erläuterung auf welcher Basis seine Kategorisierung erfolgte.</p>	Der Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" wird in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt gewertet.

S. 52	BPI	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Surrogatendpunkte rPFS, Ansprechen des PSA und Zeit bis zur PSA-Progression gehen aufgrund der fehlenden bzw. nicht ausreichenden Begründung / Validierung nicht in die Nutzenbewertung ein.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Berücksichtigung des PFS als Parameter für Morbidität:</p> <p>Progression-free survival ist nicht, wie vom IQWiG suggeriert, ein Surrogatparameter des Gesamtüberlebens, sondern ein eigenständiger Parameter der Morbidität. Daher stellt sich die Frage der Validierung nicht. Morbidität stellt die Kopplung von klinischen Ereignissen mit objektivierbarer Diagnostik dar. Der BPI fordert die Berücksichtigung von PFS als Operationalisierung des gesetzlich vorgegebenen patientenrelevanten Endpunktes der Morbidität bzw. „Krankheitslast“.</p>	<p>Die Nichtberücksichtigung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben (PSF)" wirkt sich auf die Gesamtbewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht aus.</p>
-------	-----	--	---

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

22. Januar 2012

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

**Abirateronacetat**

**IQWiG Bericht Nr. 112, veröffentlicht am 2. Januar 2012  
Verfahren 2011-10-01-D-023**

**Zusammenfassung**

Der Bericht zur Therapie mit Abirateron bei Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie ist die erste Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG. Während die methodische Bewertung durch das IQWiG sorgfältig durchgeführt ist und die statistischen Auswertungen nachvollziehbar sind, weisen die Rahmenbedingungen Defizite auf. Unsere wesentlichen Kritikpunkte sind:

- Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie für das neue Medikament ist Best Supportive Care. Die Docetaxel-Retherapie ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Operationalisierung der Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ ist wissenschaftlich nicht fundiert und erlaubt keine mit klinischen Entscheidungen kompatible Trennung der Kategorien.
- Mortalität wird als entscheidendes Kriterium gesetzt. Für die meisten Patienten ist in einer hoch palliativen Therapiesituation die Lebensqualität mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.

---

**Geschäftsführender Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. Gerhard Ehninger

**Vorsitzender**  
Dr. med. Friedrich Overkamp

**Sekretär und Schatzmeister**  
Prof. Dr. med. Mathias Freund

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/640/53399 • USt-IdNr. DE263662397  
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754  
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF  
info@dgho.de • www.dgho.de

### Einleitung

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 sieht eine Bewertung des Nutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vor. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des ersten Dossiers für ein onkologisches Präparat beauftragt. Gegenstand der Bewertung ist Abirateronacetat, ein Medikament der antihormonellen Therapie bei Patienten mit Prostatakarzinom. Abirateronacetat (Zytiga®) ist zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist. Abirateronacetat wird oral in Kombination mit niedrigdosiertem Prednison oder Prednisolon appliziert.

### Stand des Wissens

Seit 2004 gilt die Chemotherapie mit Docetaxel in dreiwöchentlicher Gabe als Standard bei Patienten mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. In zwei zeitgleich publizierten Studien wurde die Verlängerung der Überlebenszeit um 1,9 bzw. 2,4 Monate gezeigt [Tannock 2004, Petrylak 2004]. Vergleichstherapie war Mitoxantron mit oder ohne Estramustin. Die Weiterentwicklung der Erstlinientherapie mit neuen Substanzen war bisher nicht erfolgreich. In Kombination mit Docetaxel verbesserte der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab zwar die Remissionsrate und das progressionsfreie Überleben, nicht aber die Gesamtüberlebenszeit [Kelly 2010]. Die Kombination von Docetaxel mit der Vitamin D<sub>3</sub> Substanz Calcitriol verkürzte die mittlere Überlebenszeit sogar um 2,4 Monate [Scher 2011].

Im Rezidiv nach Docetaxel-Therapie gab es bisher keine empfohlene Standardtherapie [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Zugelassene Medikamente der Chemotherapie sind Docetaxel, Estramustin und Mitoxantron. Effektiv sind auch Steroide. Sie senken den PSA-Wert und haben einen positiven Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität [AWMF S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Für alternativ eingesetzte Substanzen der antihormonellen Therapie wie Östrogene, Aminoglutethimid oder den CYP17-Inhibitor Ketoconazol fehlen überzeugende Wirksamkeitsnachweise, für letztgenannte Substanz zudem die Zulassung. Das orale Platinderivat Satraplatin hat einen positiven Einfluss auf Schmerzen, verlängert die progressionsfreie Überlebenszeit um 1,4 Wochen, nicht aber die Gesamtüberlebenszeit und wurde nicht als Medikament zugelassen [Sternberg 2009].

Die Datenlage für die Behandlung von Patienten in Docetaxel-Rezidiv bzw. -Refraktarität hat sich seit 2010 positiv verändert. Zunächst wurden die Daten zum Taxan-Derivat Cabazitaxel publiziert [De Bono 2010]. Sie zeigten eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,4 (12,7 auf 15,1) Monate im Vergleich zu Mitoxantron. Im Mai 2011 wurden die Daten zum CYP17-Inhibitor Abirateron veröffentlicht. Abirateron verlängert die Gesamtüberlebenszeit um 3,9 (10,9 auf 14,8) Monate im Vergleich zu Placebo. Es hat auch einen positiven Einfluss auf Schmerzen und den Bedarf an Schmerztherapie. Im November 2011 wurde die AFFIRM Studie abgebrochen. Die Zwischenanalyse zeigt eine Verlängerung der Überlebenszeit durch die Therapie mit dem Androgenrezeptor-Antagonisten MDV3100 um 4,8 (13,6 auf 18,4) Monate im Vergleich zu Placebo. Die Daten sind noch nicht voll publiziert.

## Dossier und Bewertung von Abirateron

### 1. Dossier des Herstellers

Die Daten des Herstellers zur Zulassung und zur Nutzenbewertung beziehen sich im Wesentlichen auf die Daten der COU-AA-301 Studie [De Bono, 2011]. In dieser großen randomisierten Studie wurde Abirateron bei Patienten in gutem oder etwas reduziertem Allgemeinzustand (ECOG  $\leq$  2) nach Versagen von Docetaxel in einem 2:1 Design randomisiert für Verum oder Placebo. Konzeption und Durchführung der Studie sind korrekt, die Studie wurde hochrangig publiziert.

Es ist außerordentlich bedauerlich, dass seitens des Herstellers nur Daten einer einzigen randomisierten Studie vorliegen. Erfahrungen der Vergangenheit zeigen, dass identisch angelegte Studien bei onkologischen Patienten nicht zu deckungsgleichen Ergebnissen führen. Das Fehlen von Bestätigungsstudien ist auch den politischen Rahmenbedingungen in Deutschland und in Europa anzulasten. Die Clinical Trials Directive 2001/20/EC der Europäischen Union und die 12. AMG-Novelle von 2004 haben die Durchführung klinischer Studien massiv erschwert. Die Auswirkungen zeigen sich bereits bei der fehlenden Verfügbarkeit von Daten aus Studien, die die Grundlage für Entscheidungen der Evidenz-basierten Medizin bilden.

***Die Nutzenbewertung von Abirateron beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie.***

### 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem gesetzlichen Auftrag ist für die Nutzenbewertung eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Diese Vergleichstherapie muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, Abirateron mit zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu vergleichen. Die eine ist Best Supportive Care, für die andere wurde eine Docetaxel-Retherapie-Population eingeführt. Gemeint ist eine Gruppe von Patienten, die eine erneute Therapie mit Docetaxel erhalten soll. Definiert sind sie als Patienten, für die „eine solche Therapie noch infrage kommt“.

In der COU-AA-301 Studie wurde Abirateron + Prednison mit Placebo + Prednison verglichen. Wie oben ausgeführt, entspricht dies dem Stand des Wissens. Für keines der in Deutschland bisher zugelassenen Medikamente der Post-Docetaxel-Therapie gab es Daten für eine Verlängerung der Überlebenszeit. In der Zulassungsstudie zu Cabazitaxel wurde Mitoxantron, in der MDV3100-Studie wurde Placebo als Vergleich gewählt. Die Wiederbehandlung mit Docetaxel ist eine von mehreren Therapieoptionen, sie ist aber kein Standard. Das vom G-BA definierte Kriterium „Patienten, für die eine solche Therapie noch infrage kommt“ ist als Grundlage für eine onkologische Therapieentscheidung nicht brauchbar. Diese Patienten sind weder klinisch noch als Population wissenschaftlich definiert. Die bisher publizierten Daten erlauben keine Definition, die den Kriterien Evidenz-basierter Medizin gerecht wird.

Das IQWiG nimmt dieses Problem in seiner Bewertung wahr und stellt zudem fest, dass es nicht in der Lage ist, die in diesem Zusammenhang kritische Definition eines Schwellenwerts

(Auftreten eines Progresses nach Docetaxel innerhalb von 30, 60, 90, >90 Tagen?) zu liefern (2.7.1). Es verzichtet aber dennoch nicht auf diese vom G-BA vorgegebene Population. Aus Sicht von in Klinik und Praxis tätiger Ärzte ist hier anzumerken, dass die Einführung einer solchen Population ohne Angabe „einer Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt“ (Zitat Bericht zur Nutzenbewertung 112, S. 27) im klinischen Alltag unbrauchbar und auch für die betroffenen Patienten nicht nachvollziehbar ist.

***Best Supportive Care ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie. Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung postulierte Docetaxel-Retherapie-Population ist derzeit so wenig definiert und evaluiert, dass erhebliche Zweifel an ihre Zweckmäßigkeit als Vergleichstherapie bestehen.***

### 3. Quantifizierung des Nutzens

Nach der Arzneimittel-Nutzungsbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 erfolgt die Quantifizierung des Nutzens in vorgegebenen Kategorien. Im Zusammenhang dieses Berichtes relevant sind die Kategorien erheblich, beträchtlich und gering.

Eine Nutzenbewertung aufgrund dieser Kategorisierung ist aus zwei Gründen problematisch:

#### a) Fehlende Definition

In der Nutzenbewertung zu Ticagrelor finden sich Ansätze des IQWiG zu einer Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens auf Endpunktebene (Bericht 96 vom 29. 9. 2011, Anhang A). Bei der Mortalität wird für das Kriterium ‚erheblich‘ das Erreichen eines relativen Risikos von  $\leq 0,5$  festgelegt. Als Referenz für diese Definition wird eine große Auswertung onkologischer Studien aus dem Jahre 2008 herangezogen [Djulbegovic 2008]. In dieser Arbeit wurde der Terminus ‚breakthrough interventions‘ verwandt, wohl dem Begriff ‚erheblicher Nutzen‘ im deutschen Gesetz gleichzusetzen. Als Definition steht dort: „This (breakthrough interventions) was arbitrarily defined as interventions judged by the original researchers to be so beneficial that they should immediately become the new standard of care or that had an effect size so large that they reduced the death rate by 50% or more (ie, the HR for death was 0.5 or less).“ In 116 der in dieser Auswertung eingeschlossenen 614 RCTs werteten die Autoren ihre Ergebnisse als ‚breakthrough interventions‘ (15 %), bei 12 der 614 (2 %) war das Kriterium einer Reduktion der Mortalität um mehr als 50 % erreicht.

Für das Kriterium ‚beträchtlich‘ hat das IQWiG eine Schwelle für das relative Risiko von  $\leq 0,83$ , für das Kriterium ‚gering‘ jede statistische Verlängerung mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 0,05$  festgelegt. Bei anderen Endpunkten wird für das Kriterium ‚erheblich‘ das Erreichen eines relativen Risikos von  $\leq 0,17$ , für das Kriterium ‚beträchtlich‘ ein relatives Risiko von  $\leq 0,67$  festgelegt.

Aufgrund der rein statistisch gefassten Definition der Bewertungskriterien an den Obergrenzen der Konfidenzintervalle entsteht auch die aus klinischer Sicht paradoxe Situation, dass für Abirateron hinsichtlich der Mortalität ein beträchtlicher, für Cabazitaxel in derselben Indikation bei Patienten  $\geq 65$  Jahren hingegen ein erheblicher Zusatznutzen gesehen wird (Nutzenbewertung Bericht 114). Bei vergleichbarer Ausgangssituation (Patienten in der Zweitlinientherapie mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom) beträgt die mediane Überlebenszeit unter Cabazitaxel 15,0 Monate, unter Abirateron aber 15,8

Monate für die Gesamtgruppe, und 16,2 Monate für Patienten > 65 Jahre [Fizazi 2011]. Abirateron scheint somit nicht weniger wirksam zu sein als Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie als Cabazitaxel, so dass aus klinischer Sicht die unterschiedliche Bewertung nicht nachvollziehbar ist.

***Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien ist wissenschaftlich nicht fundiert. Insbesondere ist der Hinweis auf eine andere Publikation, in der ein intuitiver Wert für ‚breakthrough interventions‘ festgelegt wurde, als Referenz für die Bewertung der Mortalität bei einer derart weitreichenden Anwendung wie einer Nutzenbewertung nicht ausreichend. Bei den jetzt angewandten Kriterien werden klinisch vergleichbare Effekte auf die Mortalität unterschiedlich bewertet.***

b) Nutzenbewertung in Abhängigkeit von Krankheit und von Krankheitsstadium

Die Zielgrößen werden vom IQWiG in einer Rangliste aufgeführt mit Mortalität an erster Stelle, gefolgt von schwerwiegenden Symptomen, schwerwiegenden Nebenwirkungen und der Lebensqualität. Es fehlt der Ansatz für eine Gewichtung dieser Nutzenbewertung. Ein älterer Patient am Lebensende mit einem kastrationsrefraktären Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie und einer medianen Lebenserwartung von 12 – 18 Monaten hat mutmaßlich andere Prioritäten als ein junger Patient mit einer neu diagnostizierten HIV Infektion.

***Für die meisten Patienten ist in einer hoch palliativen Therapiesituation die Lebensqualität mindestens so wichtig wie eine mögliche Verlängerung der Überlebenszeit.***

4. Methodische Bewertung durch das IQWiG

Der IQWiG Bericht ist umfangreich, auch umfassend im gesteckten Rahmen. Der Bericht identifiziert die relevanten Studien, charakterisiert die eingeschlossene Patientenpopulation und analysiert das Verzerrungspotenzial. Die Nutzenbewertung berücksichtigt die Endpunkte Mortalität, Morbidität Lebensqualität, Nebenwirkungen.

***Die methodische Bewertung der Daten durch das IQWiG ist sorgfältig und umfangreich. Die statistischen Auswertungen sind nachvollziehbar.***

**Schlussfolgerungen**

- Die Bewertung durch das IQWiG ist methodisch sorgfältig durchgeführt. Die Schlussfolgerungen in Bezug auf den Vergleich mit Best Supportive Care sind nachvollziehbar und im Ergebnis sinnvoll.
- Allerdings weisen die Rahmenbedingungen gravierende Mängel auf. Das Konstrukt der Docetaxel-Retherapie sollte zurückgenommen werden. Diese Subpopulation stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.
- Kurzfristig sollten belastbare Kriterien für eine Operationalisierung des Ausmaßes eines Zusatznutzens und für die angemessene Berücksichtigung unterschiedlicher Studienendpunkte in Abhängigkeit von Krankheitsbild und –stadium erarbeitet werden.

## Literatur

- AWMF S3 Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.00 – September 2009; Aktualisierung Version 2.0 – 2012
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* 376:1147-1154, 2010
- De Bono JS, Lottothetis CJ, Molina A et al.: Increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995-2005, 2011
- Djulgovic B, Kumar A, Soares H et al.: Treatment success in cancer. *Arch Intern Med* 168:632-642, 2008
- Fizazi K, Scher HI, Molina A et al.: Final Overall Survival (OS) Analysis of COU-AA-301, a Phase 3 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Pretreated With Docetaxel. *ECCO 2011*, Abstract 7.000, 2011
- Kelly WK, Halabi S, Carducci MA et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel, prednisone, and placebo with docetaxel, prednisone, and bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): survival results of CALGB 90401, *J Clin Oncol* 28:18s, LBA4511, 2010
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al.: Docetaxel and estramustin compared to mitoxantrone and prednisone advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513-1520, 2004
- Scher HI, Jia X, Chi K et al.: Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 16:2191-2198, 2011
- Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O et al.: Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 27:5431-5438, 2009
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502-1512, 2004

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit dem AK Prostatakarzinom der DGHO (Sprecher Dr. R. M. Schaefer, Bonn), Prof. Dr. C. Bokemeyer und PD Dr. Dr. F. Honecker (beide UKE Hamburg) erarbeitet.*



Prof Dr. med. Gerhard Ehninger  
Geschäftsführender Vorsitzender



Dr. med. Friedrich Overkamp  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Sekretär und Schatzmeister

## 5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V.

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung A11-20, Abirateronacetat, Zytiga®
Stellungnahme von	Prof.Dr.Oliver Hakenberg, Generalsekretär, Deutsche Gesellschaft für Urologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkungen	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prof.Dr. Oliver Hakenberg Generalsekretär Deutsche Gesellschaft für Urologie</p>	<p><b>Arbiraterone</b> ist zugelassen für die medikamentöse Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms, der Standard dafür ist seit 2004 Docetaxel [siehe S3 Leitlinie Prostatakarzinom]. Für die Progression unter Docetaxel-Therapie gibt es bislang keine empfohlene Standardtherapie, zugelassen dafür sind Cabazitaxel, Estramustin und Mitoxantron. Cabazitaxel (Jevtana®) wurde für die Zweitlinientherapie erst im April 2011 zugelassen. Im Mai 2011 wurden die Daten zum CYP17-Inhibitor Abirateron mit Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo veröffentlicht. Hierfür liegt eine Phase III Studie vor, die Grundlage für die Zulassung des Medikamentes für die genannte Indikation war. Die Zulassung in Deutschland erfolgte für Arbiraterone (Zytiga®) erst im September 2011. Das IQWiG erstellt nun im Dezember 2011 nach AMNOG eine Nutzenbewertung für Arbiraterone für den G-BA. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie sieht diese Nutzenbewertung kritisch, aus folgenden Gründen:</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Nutzenbewertung erfolgt viel zu früh. Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie. COU-AA-301 Studie [De Bono, 2011]. Diese war Grundlage für die Zulassung, weitere relevante Daten aus Studien gibt es noch nicht. Eine fundierte Bewertung über diejenige hinaus, die FDA und EMEA vorgenommen wurden, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, gut drei Monate nach der Zulassung, nicht möglich.</li> <li>• Die Vergleichstherapie wurde falsch gewählt. In der Zulassungsstudie wurde eine Placebothherapie als Vergleichstherapie gewählt, mit den bekannten Ergebnissen. Da Arbiraterone als Therapie bei Docetaxel-Refraktarität des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gilt, kann eine Vergleichstherapie entweder nur Best Supportive Care oder Cabazitaxel sein, welches ebenfalls erst seit kurzem für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. Der Vergleich mit einer Docetaxel-Reexposition ist auf keinen Fall eine sinnvolle Vergleichstherapie, weil Arbiraterone ja gerade für die Indikation der Docetaxel-Refraktarität indiziert ist. Außerdem gibt es für die Docetaxel-Reexposition nur sehr unzureichende Daten aus kleinen Phase II Studien. Man kann Docetaxel-Reexposition daher nicht zu einem</li> </ul>	<p>Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Astellas Pharma GmbH, Seiten 156 - 160.</p>
--	---	--

	<p>Vergleichsstandard machen, wenn es kein klinischer Standard ist (und sein kann).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie in jeder Diskussion zum fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird Mortalität als einziger und entscheidender Endpunkt gesehen. Dies ist klinisch aber unangemessen. Das fortgeschrittene Prostatakarzinom dreht sich klinisch und individuell menschlich um Fragen der Lebensqualität. Die rein quantitativ anhand von Studien zu bemessende durchschnittliche Lebensverlängerung kann daher nur ein, allerdings wichtiger Parameter bei der Nutzenbewertung sein. Mindestens ebenso wichtig müssen Fragen der Lebensqualität sein. Für eine seriöse Bewertung des Nutzens von Arbiraterone für die Lebensqualität der Betroffenen liegen noch nicht ausreichend Daten vor.</li> <li>• Die gewählten Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ sind subjektiv, damit naturgemäß unklar definiert und wissenschaftlich nicht überprüfbar.</li> </ul>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen für den Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" zu machen (vgl. Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Bewertung durch das IQWiG A11-20 Abirateronacetat, 20.03.2012).</p>
--	---	---



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR UROLOGIE e.V.

Der Generalsekretär

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. • Uerdinger Str. 64 • 40474 Düsseldorf

Gemeinsamer Bundesausschuss / G-BA  
Weigelstraße 8  
10623 Berlin

Stellungnahme zur  
**Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

**Abirateronacetat**

IQWiG Bericht Nr. 112, veröffentlicht am 2. Januar 2012

Abiraterone ist zugelassen für die medikamentöse Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms, der Standard dafür ist seit 2004 Docetaxel [siehe S3 Leitlinie Prostatakarzinom].

Für die Progression unter Docetaxel-Therapie gibt es bislang keine empfohlene Standardtherapie, zugelassen dafür sind Cabazitaxel, Estramustin und Mitoxantron. Cabazitaxel (Jevtana®) wurde für die Zweitlinientherapie erst im April 2011 zugelassen.

Im Mai 2011 wurden die Daten zum CYP17-Inhibitor Abirateron mit Verlängerung der Gesamt-überlebenszeit um 3,9 Monate im Vergleich zu Placebo veröffentlicht. Hierfür liegt eine Phase III Studie vor, die Grundlage für die Zulassung des Medikamentes für die genannte Indikation war. Die Zulassung in Deutschland erfolgte für Abiraterone (Zytiga®) erst im September 2011.

Das IQWiG erstellt nun im Dezember 2011 nach AMNOG eine Nutzenbewertung für Abiraterone für den G-BA. Die Deutsche Gesellschaft für Urologie sieht diese Nutzenbewertung kritisch, aus folgenden Gründen:



- Die Nutzenbewertung erfolgt viel zu früh.

Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf einer einzigen randomisierten Phase III Studie, COU-AA-301 Studie [De Bono, 2011]. Diese war Grundlage für die Zulassung, weitere relevante Daten aus Studien gibt es noch nicht. Eine fundierte Bewertung über diejenige hinaus, die FDA und EMA vorgenommen wurden, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, gut drei Monate nach der Zulassung, nicht möglich.

- Die Vergleichstherapie wurde falsch gewählt.

In der Zulassungsstudie wurde eine Placebothherapie als Vergleichstherapie gewählt, mit den bekannten Ergebnissen. Da Arbiraterone als Therapie bei Docetaxel-Refraktarität des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gilt, kann eine Vergleichstherapie entweder nur Best Supportive Care oder Cabazitaxel sein, welches ebenfalls erst seit kurzem für diese Indikation in Deutschland zugelassen ist. Der Vergleich mit einer Docetaxel-Reexposition ist auf keinen Fall eine sinnvolle Vergleichstherapie, weil Arbiraterone ja gerade für die Indikation der Docetaxel-Refraktarität indiziert ist. Außerdem gibt es für die Docetaxel-Reexposition nur sehr unzureichende Daten aus kleinen Phase II Studien. Man kann Docetaxel-Reexposition daher nicht zu einem Vergleichsstandard machen, wenn es kein klinischer Standard ist (und sein kann).

- Wie in jeder Diskussion zum fortgeschrittenen Prostatakarzinom wird Mortalität als einziger und entscheidender Endpunkt gesehen. Dies ist klinisch aber unangemessen. Das fortgeschrittene Prostatakarzinom dreht sich klinisch und individuell menschlich um Fragen der Lebensqualität. Die rein quantitativ anhand von Studien zu bemessende durchschnittliche Lebensverlängerung kann daher nur ein, allerdings wichtiger Parameter bei der Nutzenbewertung sein. Mindestens ebenso wichtig müssen Fragen der Lebensqualität sein. Für eine seriöse Bewertung des Nutzens von Arbiraterone für die Lebensqualität der Betroffenen liegen noch nicht ausreichend Daten vor.

- Die gewählten Bewertungskriterien ‚erheblich‘, ‚beträchtlich‘ und ‚gering‘ sind subjektiv, damit naturgemäß unklar definiert und wissenschaftlich nicht überprüfbar.
- Zusammenfassung

Anzumerken ist auch, dass der Bericht zur Therapie mit Arbiraterone bei Männern mit kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom nach Docetaxel-Therapie die erste Nutzenbewertung eines onkologischen Medikamentes nach dem AMNOG darstellt. Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom Dezember 2010 sieht eine Bewertung des Nutzens von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (g-BA) vor. Es ist allen Beteiligten völlig klar, dass



## DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR UROLOGIE e.V.

Der Generalsekretär

die Einführung eines neuen, teuren Medikamentes mit potentiell hohen Verordnungszahlen zu Lasten der GKV problematisch ist. Dennoch sollte dies nicht dazu führen, vorschnell Bewertungen vorzunehmen, welche medizinisch nicht gerechtfertigt sind.

Die Situation für die Behandlung von Patienten bei Docetaxel-Refraktarität hat sich erst seit 2010 verändert (Cabazitaxel mit nachgewiesener Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,4 Monate im Vergleich zu Mitoxantron, de Bono 2011). Dies führte zur Zulassung von Cabazitaxel. Bereits wenige Monate später erfolgte die Zulassung von Arbiraterone, welches ein neues Wirkprinzip darstellt und damit potentiell neue Perspektiven in der Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms eröffnet, die noch nicht überschaubar sind. Eine „abschliessende“ Nutzenbewertung dieses völlig neuartigen Medikamentes zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist völlig verfrüht.

Prof.Dr.med.Oliver Hakenberg  
Generalsekretär  
Deutsche Gesellschaft für Urologie

## 5.8 Stellungnahme der Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat
Stellungnahme von	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

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

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat
Stellungnahme von	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

### **Einleitung**

Neue Wirkstoffe werden nach dem Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der Gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) vom 22. 12. 2010 hinsichtlich ihres Nutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet. Der G-BA hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstmals beauftragt, eine Nutzenbewertung für ein Präparat zu erstellen, das eine onkologische Indikation hat: Bericht 112 des IQWiG bewertet Abirateronacetat, ein CYP17A-Hemmer, eingesetzt bei Patienten mit fortgeschrittenem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom als Zweitlinientherapie. Abirateronacetat (Zytiga®) ist seit September 2011 auch in Deutschland zugelassen für die Indikation „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist“. Abirateronacetat wird oral appliziert, in Kombination mit niedrigdosiertem Prednison oder Prednisolon.

Die vorliegende Stellungnahme wurde auf Wunsch der Deutschen Krebsgesellschaft, DKG, erarbeitet. Sie basiert aber auf der Beurteilung der Datenlage durch die unterzeichnenden Autoren. Hiermit soll die Möglichkeit genutzt werden, dem G-BA eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat durch das IQWiG aus der Sicht onkologisch erfahrener Ärzte und klinischer Wissenschaftler zukommen zu lassen. Dabei geht es sowohl um spezielle Aspekte zu Abirateron aber auch allgemeine Aspekte onkologischer Therapiekonzepte und deren Nutzenbewertung auf der Basis von Studien.

### **Kritische Stellungnahme**

Folgende Punkte im Bericht des IQWiG bedürfen aus Sicht der Gutachter der DKG eine Kommentierung aus klinisch-onkologischer Sicht:

#### **A) Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Für die Nutzenbewertung ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen. Diese muss dem Stand des Wissens und der Technik entsprechen. Idealerweise sollten belastbare Daten aus qualitativ hochwertigen Studien vorliegen und die Vergleichstherapie sollte dem klinisch akzeptierten Standard entsprechen.

Im Bericht des IQWiG wurde festgelegt, dass Abirateronacetat in zwei verschiedenen Vergleichspopulationen zu beurteilen ist, nämlich einmal in einer Best Supportive Care Population (also einer Gruppe, für die bestmöglich unterstützende Massnahmen ohne definierte zytostatische Therapie in Frage kommen), sowie eine Docetaxel-Retherapie-Population, also einer Gruppe, die eine erneute Therapie mit Docetaxel nach einer Docetaxel Vortherapie erhalten könnte, wobei definierende Kriterien für die Gruppe nicht angegeben werden (und können).

Während die erste Population aus klinischer Sicht nachvollziehbar ist, erscheint die zweite Population für die Umsetzung in der Praxis problematisch. Das im Bericht definierte Kriterium „Patienten, für die eine solche Therapie noch infrage kommt“, ist als Grundlage für eine onkologische Therapieentscheidung nicht brauchbar, da diese Population weder klinisch noch wissenschaftlich definiert ist und derzeit aufgrund der publizierten Daten auch nicht mit nach EbM befriedigender Güte definiert werden kann. Das IQWiG nimmt dieses Problem in seiner Bewertung wahr und stellt zudem fest, dass es nicht in der Lage ist, die in diesem Zusammenhang kritische Definition eines Schwellenwerts (Auftreten eines Progresses nach Docetaxel innerhalb von 30, 60, 90, >90 Tagen?) zu liefern (2.7.1). Das IQWiG verzichtet aber dennoch nicht auf diese vom G-BA vorgegebene Population. Relevante klinische Studien zur Charakterisierung einer solchen Patientengruppe existieren nicht. Aus Sicht des Klinikers ist hier anzumerken, dass die Einführung einer solchen Population ohne Angabe „einer Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt“ (Zitat Nutzenbewertung, bericht 112, S. 27) im klinischen Alltag unbrauchbar ist und mehr Verwirrung stiften als Klarheit schaffen dürfte.

Es steht außer Frage, dass eine Reihe von Patienten durchaus von einer Docetaxel-Retherapie nach Docetaxeltherapie profitieren kann, die Identifikation solcher Patienten ist aber am ehesten der klinischen Erfahrung und der ärztlichen Kunst überlassen, da hier viele Faktoren, wie Zeitdauer seit letzter Docetaxeltherapie, Ausmaß des bisherigen Ansprechens auf Docetaxel, bestehende Nebenwirkungen der Docetaxeltherapie, Geschwindigkeit des aktuellen Progresses bei Indikationsstellung zur Zweilinien-/Retherapie, Ausmaß der Krankheitsparameter und symptomatische Bedrohung im Falle eines Versagens der geplanten Therapie etc.

Es ist weiterhin festzustellen, dass aus klinischer Sicht Zweifel an der Größenordnung der vom IQWiG vorsichtig geschätzten Zahl der Patienten geäußert werden muss, die für eine Docetaxel-Retherapie in Frage kommen könnten. Auf Seite 55 des Berichts wird aufgrund von 3 Zulassungsstudien geschätzt, dass dies 50-100% der Patienten sein könnten. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass aufgrund von frühem Progress der Erkrankung nach vorhergehender Docetaxeltherapie (klinisch definierbar als Progress innerhalb von < 3 Monaten nach vorheriger Therapie), eingeschränktem Allgemeinzustand oder anhaltender, nicht-reversibler Toxizität einer vorherigen Docetaxeltherapie für weniger als 50% der Patienten eine Retherapie in Frage kommen dürfte. In aktuellen retrospektiven Studien lag der Anteil der infrage kommenden Patienten nur bei ca. 30% (Eymard JC, Oudard S (Reims) BJU Int 2010). Zudem ist hier selbst bei einer postulierten Gleichwertigkeit der Effektivität der Docetaxel-Retherapie zu Abiraterone, was ja nicht gezeigt wurde, von einem deutlich günstigeren Toxizitätsprofil von Abirateronacetat auszugehen. Somit fällt es aus klinischer Sicht schwer, die Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine größere Patientengruppe anzuerkennen.

## B) Quantifizierung des Nutzens

Die Quantifizierung des Nutzens erfolgt in den vorgegebenen Kategorien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“. Erläuterungen zur Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens finden sich im Bericht 96 aus 2011 des IQWiG, S. 86 ff.

Zunächst ist anzumerken, dass die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien wissenschaftlich umstritten ist:

Zur Erinnerung: für das Kriterium „beträchtlich“ hat das IQWiG eine Schwelle für das relative Risiko von  $\leq 0,83$  festgelegt. Es zeigt das aktuelle Beispiel einer nahezu zeitgleich durchgeführten Bewertung von Cabazitaxel, eines neuen zytotoxischen Arzneimittels für das fortgeschrittene, kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Docetaxel-Vortherapie (identische Indikation wie für Abirateronacetat) die Fragwürdigkeit einer rein an statistischen Kriterien festgemachten Bewertung. So ist die aus klinischer Sicht paradoxe Situation entstanden, dass für Abirateron hinsichtlich der Mortalität ein „beträchtlicher“ (Nutzenbewertung Bericht 112, S. 20), für Cabazitaxel für Patienten  $\geq 65$  Jahren hingegen ein „erheblicher“ Zusatznutzen gesehen wird (Nutzenbewertung Bericht 114, S. 24). Bei vergleichbarer Ausgangssituation (Patienten in der Zweitlinientherapie mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom) beträgt die mediane Überlebenszeit unter Cabazitaxel 15,0 Monate, unter Abiraterone aber 15,8 Monate für die Gesamtgruppe, und 16,2 Monate für Patienten  $\geq 65$  Jahre Quelle: Fizazi K et al, ESMO abstract 2011). Abiraterone scheint somit nicht weniger wirksam zu sein als Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie als Cabazitaxel, so dass aus klinischer Sicht die unterschiedliche Bewertung nicht nachvollziehbar ist. Letztlich kann man schlußfolgern, dass beide Substanzen in der hier dargestellten klinischen Indikation eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 3-4 Monaten erzielen, was für die Entscheidungsfindung in der täglichen Praxis sicher eine ausreichende statistische Information darstellt.

Ein weiterer Aspekt ist, dass in der Onkologie gerade in einer hochpalliativen Situation mit einer Restlebenserwartung von wenigen Monaten bis maximal 1-2 Jahren neben der Mortalität die Lebensqualität unter einer Therapie einen erheblichen Stellenwert einnimmt. Im Bericht 112 des IQWiG wird die Lebensqualitätserhebung im Rahmen der Studie aus formalen Gründen abgelehnt (Verwendung der Version 4 statt der Version des FACT Fragebogens). Die klinische Erfahrung mit dem neuen Arzneimittel zeigt aber bereits heute, dass in vielen Fällen die gute Verträglichkeit der Substanz als echte Verbesserung der therapeutischen Optionen erlebt wird. Der G-BA sollte dieses Beispiel zum Anlaß nehmen, um mit dem pharmazeutischen Unternehmer, Patientenvertretern und Fachgesellschaften zu diskutieren, wie patientenrelevante Endpunkte zukünftig stärker in eine Nutzenbewertung einfließen können.

## Zusammenfassung

Methodisch ist die Bewertung durch das IQWiG insgesamt sorgfältig durchgeführt. Aus klinischer Sicht nicht weiterführend ist allerdings der Rückzug auf formale Aspekte, z.B. die Ablehnung der Lebensqualitätsanalyse aufgrund des Einsatzes einer neueren, im Text nicht validierten „falschen“ Version des LQ-Fragebogens, sowie die Aussage, dass der Zusatznutzen im Vergleich zur Docetaxel-Rethherapie-Population nicht durchgeführt werden konnte, da die Darstellung der „Vollständigkeit des Studienpools“ im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers unklar bleibe. Es ist anzunehmen, dass auch den Experten des IQWiG bekannt

ist, dass es schlicht keine Datengrundlage für diesen Vergleich gibt, und dass diese Population klinisch nicht eindeutig definiert (definierbar) ist. Die Zweckmäßigkeit der Vergleichsgruppe hätte somit durch das IQWiG abgelehnt werden müssen, anstatt am vom G-BA vorgegebenen Format festzuhalten.

In Stichpunkten zusammengefasst möchten die Stellungnehmenden den Bericht 112 des IQWiG wie folgt kommentieren:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie für das neue Arzneimittel sollte „Best Supportive Care“ sein. Eine Docetaxel-Retherapie ist aufgrund der derzeit weder wissenschaftlich, noch klinisch definierbaren Population als Vergleichstherapie nicht zweckmäßig.
- Aus klinisch onkologischer Sicht ist eine Therapie, die in der Zweitlinie bei einem metastasierten Tumorleiden einen relevanten Überlebensvorteil erzielt (und 3-4 Monate sind unter den realistischen Möglichkeiten der heutigen Therapie relevant) als echter Fortschritt in der Onkologie zu sehen.
- Die Festlegung der Schwellen für die Bewertungskriterien „erheblich“, „beträchtlich“ und „gering“ hinsichtlich des Endpunkts Mortalität an statistischen Kriterien ist wissenschaftlich nicht fundiert und lässt in der derzeitigen Form die für klinische Entscheidungen überzeugende und nachvollziehbare Diskriminationsfähigkeit vermissen. Letztlich ist die statistische Power immer auch eine Frage der Studiengröße. Daher darf hier auch nicht der Weg verbaut werden für Fortschritte bei anderen Entitäten, bei denen randomisierte Studien mit 1000 Patienten einfach nicht realistisch sind.
- Mortalität als entscheidendes Kriterium ist in der Onkologie problematisch, da bei Patienten in einer palliativen Situation andere patientenrelevante Ziele wie Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität eine herausragende Rolle spielen. Hier muss der G-BA mit Patientenvertretern und weiteren Beteiligten wie z.B. Fachgesellschaften eigene Zielkriterien für die Onkologie entwickeln und anwenden.

Schließlich bleibt den Unterzeichnenden anzumerken, dass das jetzige Bewertungsverfahren unabhängig vom aktuellen Präparat Verbesserungspotential Mängel aufweist.

1. Leider werden in die Entscheidung über eine mögliche Vergleichstherapie nicht von Beginn an onkologisch tätige Ärzte mit einbezogen, die Erfahrung mit dem Prüfpräparat haben bzw. an den entsprechenden Zulassungsstudien teilgenommen haben. Die Teilnahme von in dieser Weise qualifizierten Fachexperten, ggf. unter Einbeziehung der Deutschen Krebsgesellschaft und anderer Fachgesellschaften, könnte die Qualität des Verfahrens anheben.
2. Die Frist zur Abgabe von Expertenstellungnahmen bzw. Stellungnahmen der Fachgesellschaften ist im Vergleich zum Gesamtverfahren zu kurz gewählt. Für eine ausführliche und vor allem wissenschaftlich begründete, d. h. Literatur-unterlegte Stellungnahme werden sicher 2 Monate benötigt. Auch dies sollte in weiteren Verfahren berücksichtigt werden.

Prof. Dr. Carsten Bokemeyer  
Vorstandsmitglied der DKG  
Direktor II. Medizinische Klinik  
Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie  
Uniklinik Hamburg Eppendorf

PD Dr. Friedemann Honecker  
Oberarzt - Bereichsleiter Urologische Onkologie  
Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation mit Sektion Pneumologie  
Uniklinik Hamburg Eppendorf

Prof. Dr. Peter Albers  
Vorstandsmitglied der DKG  
Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik  
Uniklinik Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

## 5.9 Stellungnahme Dr.med. Götz Geiges

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat
Stellungnahme von	Dr.med. Götz Geiges, 1. Vorsitzender des IQUO

Als Vorbemerkung sei zunächst festgestellt, dass eine z.B. objektive Nutzenbewertung von neuen (auch alten?) Medikamenten und Therapieoptionen sicher sinnvoll sein kann. Inwieweit das jetzt gewählte Verfahren (s.a. die sehr problematische Kategorisierung - gering, beträchtlich, erheblich..) ein geeignetes Instrument ist oder werden könnte, muss eine Beobachtung, kritische Überprüfung und Auswertung des Verfahrens ergeben.

Zu kritisieren bzw. zu hinterfragen bei der Bewertung dieser neuen Substanz ist die herangezogene Vergleichstherapie (Best supportive care) bzw. die Bewertung von Re-Induktionstherapien. Hier wurde Docetaxel ausgewählt, obwohl es hierfür keine belastbaren Daten gibt. Genauso wäre Mitoxantron oder Estramustin möglich gewesen, ohne dass hierfür eine bessere Evidenz und die klinische Wirksamkeit und der Nutzen abschätzbar wären.

Dies wirft die kritische Frage nach den handelnden Akteuren und deren Entscheidungskriterien auf.

Kritisch ist der Zeitablauf des Verfahrens (hier 21 Tage). Dies ist für eine „externe“ Beurteilung eines derartig komplexen Sachverhalts nicht angemessen und mit dem gängigen Praxisalltag nicht vereinbar.

Zusammenfassend bleibt das Verfahren, wie es derzeit geübt wird, als problematisch einzustufen. Für eine sinnvolle und valide Beurteilung von (neuen) Medikamenten und Therapieoptionen muss künftig auch das Instrument der Versorgungsforschung klug angewandt werden, um transparente, plausible und belastbare Daten zu generieren. Für den Patienten und den behandelnden Arzt relevante Fragen wie palliative Eigenschaften (Schmerz und Schmerzprogression, sonst. Komplikationen), Verträglichkeit und Nebenwirkungen lassen sich mit einer Auswertungsmethode auf der Grundlage einer starren Statistik nur schwer realitätsnah erfassen.

Es ist Aufgabe und Bringschuld aller Beteiligten, diese Daten zu ermitteln. Hier sind alle Mitwirkenden aufgerufen, vernünftig und vorurteilsfrei zu kooperieren, damit der sicher mögliche medizinische Fortschritt nicht an Formalien und Voreingenommenheit scheitert.

Die Betroffenen und die Gesellschaft haben darauf einen begründeten Anspruch.

-----  
Dr.med. Götz Geiges  
FA für Urologie und Andrologie  
Medikamentöse Tumortherapie  
Vorstandsvorsitzender IQUO e.V.  
Alexander von Lichtenberg Preisträger 2010  
Uro-onkologische Schwerpunktpraxis

Lietzenburger Straße 54  
D-10719 Berlin

Telephon: +49 30 881 85 98  
Fax: +49 30 88 55 0934

**5.10 Stellungnahme des Dachverbands der Prostatazentren Deutschlands e. V. (DVPZ e. V.)**

Datum	22.01.2012
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung A11-20, Abirateronacetat, Zytiga®
Stellungnahme von	Dr. Richard Berges, Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. (DVPZ e.V.)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
DVPZ e.V.	<p><b>Fristen für eine fundierte Bewertung:</b>            Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Abirateronacetat wurde vom Hersteller das erste Nutzendossier eines die Uro-Onkologie betreffenden Wirkstoffes im Umfang von mehr als 600 Seiten mit Verweisen unterschiedlicher systematischer Literaturrecherchen auf über 200 Quellen eingereicht. Das IQWiG hat basierend auf dem vorliegenden Dossier und einer Eigenrecherche der zur Substanz verfügbaren publizierten Evidenz mit seiner Nutzenbewertung von Abirateronacetat (Auftrag A11-20, Version 1.0 vom 29.12.2011) die erste Nutzenbewertung für ein Uro-Onkologikum vorgelegt. Die IQWiG-Nutzenbewertung-Abirateronacetat umfasst 81 Seiten und folgt strengen methodischen Kriterien des IQWiG sowie der Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf früheren Nutzenbewertungen (.s Nutzenbewertung A11-02).            In diesem Zusammenhang hat das IQWiG Ende</p>	

	<p>Februar 2011 ebenfalls einen Rapid Report zur „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ vorgelegt</p> <p>Der DVPZ e.V. würde sich gerne fundiert zu der die Urologie betreffenden Nutzenbewertung und der dabei angewandten IQWiG-Methodik äußern. Die Fristen zur Bearbeitung einer fundierten Stellungnahme sind aber viel zu kurz.</p> <p>Der DVPZ e.V. sieht sich daher außer Stande, eine dezidierte Stellungnahme zu spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung A11-20 abzugeben.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wird durch eine Quasi-Behörde mit entsprechend ausgestatteten Ressourcen erstellt. Die betreffenden Dossiers stammen von der Industrie. Die Betroffenen, Patientenvertreter und Ärzte respektive deren i.d.R. ehrenamtlich agierende Verbände verfügen nicht über solche Ressourcen. Derartig kurze Fristen führen zwangsläufig zu einer inhaltlichen Beschränkung der Eingaben. IQWiG und G-BA setzen sich so unnötig dem Vorwurf einer beabsichtigen indirekten Beschränkung von Stellungnahmen aus. Die Ergebnisqualität der Gesamtentscheidung des G-BA wird mit einer solchen Vorgehensweise potentiell negativ beeinflusst.</p>	
--	---	--

<p>DVPZ e.V.</p>	<p><b>Beschränkung auf publizierte Evidenz:</b>  Das 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA regelt die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Nach § 5 Abs. 3 der Verfo „erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu den nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern, sind mit besonderer Begründung Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Ergänzend kann ein indirekter Vergleich der Behandlungsoptionen durch das Unternehmen vorgelegt werden, aus dem die Evidenz ersatzweise abgeleitet werden kann.</p> <p>Der DVPZ e.V. ist der Meinung, dass in dem Nutzenbewertungsverfahren lediglich die publizierte wissenschaftliche Evidenz herangezogen wurde, die vom pU ebenfalls vorgelegten indirekten Vergleiche wurden vom IQWiG aus bestimmten formalen Gründen und resultierenden potentiellen Verzerrungen nicht in</p>	<p>Zum Punkt Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 104 - 107.</p>
------------------	---	---

	<p>die Nutzenbewertung aufgenommen. Nicht erkennbar ist in der Nutzenbewertung, warum der sonst vom IQWiG vorgegebene Weg, dann die jeweils niedrigere Evidenzstufe heranzuziehen, in diesem Fall der ebenfalls im Dossier vorhandene narrative Vergleich, keine Berücksichtigung findet.</p> <p>Die klinische Perspektive wurde in der Nutzenbewertung nicht ausreichend betrachtet. Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt daher Mängel in der auf reinen Formalien basierenden Bewertung und führt bei Übernahme der Empfehlung durch den G-BA potentiell zu einer ethisch inakzeptablen Schiefelage zu Lasten der betroffenen Patienten: Folgt der G-BA dieser Nutzenbewertung, bedeutet dies für die betroffenen Patienten eine Fortführung der Docetaxel-Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen. In der klinischen Praxis hat sich gezeigt, dass die deutlich bessere Verträglichkeit von Abirateronacetat eine Verlängerung der Docetaxeltherapie nach klinischem Progress ethisch problematisch macht. Dem muss untergeordnet werden, dass die eindeutige Einordnung des Progresses aus dem IQWiG bekannten Gründen Schwierigkeiten macht. Klinische Anwender erhoffen sich basierend auf ihrer gleichlautenden Erfahrungen nicht umsonst eine möglichst baldige Aufhebung der Indikationseinschränkung für Abirateronacetat nach Abschluss der entsprechenden Studien.</p>	<p>Der Einwand wird für weitere Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geprüft.</p>
--	--	---

	<p>Der Berufsverband der Deutschen Urologen e.V., die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. und der Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e.V. haben unter ihren Mitgliedern eine nicht repräsentative Blitzumfrage durchgeführt, die ein ungefähres Abbild über die Einschätzung durch die Anwender hinsichtlich der Verträglichkeit der unterschiedlichen therapeutischen Optionen (Abirateronacetat versus Docetaxel) für die stellungnehmenden Personen / Verbände ermöglicht (s. Anlage). Diese eindeutige Einschätzung von 365 Urologen zu Gunsten von Abirateronacetat (95,3%) verdeutlicht die Problematik der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Re-Therapie-Population und sollte nach der Empfehlung des DVPZ e.V. im G-BA Beschluss zum Wohle der Patienten überdacht werden.</p> <p>Der Hersteller wird seinerseits aufgefordert, möglichst rasch belastbare Evidenz für diese Patientenpopulation zu beschaffen oder zu generieren.</p>	
--	---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

### 5.11 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	20.01.2012
Stellungnahme zu	Arbiteronacetat/Zytiga®
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre</p>	<p><b>Quantifizierung des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Quantifizierung des Zusatznutzens stellt ein zentrales Element der frühen Nutzenbewertung dar. Die Tatsache, dass das IQWiG im Rahmen einer laufenden Nutzenbewertung einen eigenen Vorschlag präsentiert, zeigt dass diesbezüglich noch Regelungsbedarf besteht.</p> <p>Die Operationalisierung/Quantifizierung des Zusatznutzens bzw. die Festlegung der Grenzwerte kann unseres Erachtens in dieser Form nicht vom IQWiG festgelegt werden, da es sich nicht um eine nachrangige Konkretisierung im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben handelt, sondern die Verordnung durch diese Konkretisierung erst anwendbar wird.</p> <p><u>Vorschlag:</u></p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20, Tab. 12	Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre	<p>Anmerkung:</p> <p>Die verwendete Methodik basiert auf der in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 dargestellten Tabelle (IQWiG et al. 90). Die quantitative Operationalisierung der Grenzen der jeweiligen Endpunkte ist nicht nachvollziehbar, da die Begründung der Schwellenwerte für die Bestimmung des Zusatznutzens in 10 der 12 Zeilen fehlt. Lediglich für eine Kategorie (erheblicher Zusatznutzen bei Mortalität) wird eine klinische Untersuchung zitiert (Djulgovic et al. 632-42). Allerdings bestehen auch diesbezüglich Unklarheiten:</p> <p>Es ist nachvollziehbar, weshalb eine Untersuchung aus dem Bereich der Onkologie gewählt wurde. Es kann allerdings nicht davon ausgegangen werden, dass das Overall-Survival-Niveau in allen Indikationen das gleiche ist, und damit neue Therapieformen ähnlichen „room-for-improvement“ hätten. Deshalb</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossier-bewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p>

		<p>stellt sich die Frage, mit welcher Rationalen dieses Bewertungsmodell auf den Bereich des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) Anwendung findet?</p> <p>Die Untersuchung selbst mischt sehr viele Indikationen aus der Onkologie, die selbst innerhalb der Onkologie unterschiedlich behandelt werden müssen.</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, warum erheblicher Zusatznutzen nur mit „spectacular advances“ erreicht werden kann, und so auf 2% der Fälle beschränkt wird (Djulbegovic et al. 632-42)</p> <p>Dies bedeutet, dass zur Operationalisierung der Grenzen der jeweiligen Endpunkte vom IQWiG ein Verfahren in Anwendung gebracht wird, was im Bereich der Onkologie nur bedingt nachvollziehbar ist und für Produkte außerhalb der Onkologie (z.B. Ticagrelor®) aus o.g. Gründen nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Vorgehensweise führt unseres Erachtens zu einer Quantifizierung des Zusatznutzens, welche weder transparent, nachvollziehbar oder rational begründet erscheint.</p> <p>Des Weiteren möchten wir an dieser Stelle nochmals auf die von Herrn Prof. Dr. Dr. Daniel Strech</p>	
--	--	--	--

		<p>erarbeitete Stellungnahme verweisen (Strech 228-39) , welche das Thema Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV auf Endpunktebene und die dazugehörigen Tabellen 30-32 ausführlich würdigt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung :</p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	
S. 46	Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG zieht die Daten der Analyse 2 (Cut-Off 2) als Basis für die Auswertung des Gesamtüberleben (OS) heran. Das Institut beschreibt das gewählte Vorgehen wie folgt „Da die Entscheidung, welche Analyse als Bewertungsgrundlage dienen soll, von großer Bedeutung ist, wäre eine detaillierte Darstellung der Analysen bzw. der zentralen Frage des Zeitpunkts der Entblindung der Studie durch den pU wünschenswert gewesen“. Auf Grund der fehlenden Begründung des pU hat sich das Institut dafür entschieden, die Analyse 2 als Basis der Bewertung heranzuziehen.</p> <p>Im vorliegenden Fall bedeutet das, (a) je später der</p>	

		<p>Data Cut-Off desto mehr Patienten werden entblindet und (b) die Robustheit der Analyse für Gesamtüberleben (OS) nimmt zu. Daraus könnte der Schluss gezogen werden, das immer der späteste Data Cut-Off für das Gesamtüberleben (OS) verwendet wird.</p> <p>Wie geht das Institut mit der Problematik eines Cross-Overs (Wechsel der Therapie des Vergleichsarms aus Wirksamkeits- und damit auch ethischen Gründen) und mit der daraus resultierenden Verzerrung des Ergebnisses der Studie um?</p> <p>Was sind die Kriterien anhand derer das IQWiG generell die Wahl des Analysezeitpunktes bestimmt?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	
S. 49	Dr. Jörg Ruof/Dr. Niko Andre	<p>Anmerkung:</p> <p>Der pU belegt den Zusatznutzen für die Best-Supportive-Care Population mit einer Zulassungsstudie. Das IQWiG folgt bezüglich des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft der Studie dem pU. Allerdings resultiert hieraus nur ein Hinweis und kein Beleg für den festgestellten Zusatznutzen.</p>	Zum Punkt Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 60 - 61.

		<p>„Um jedoch hieraus – wie vom pU vorgenommen – einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind“.</p> <p>Des Weiteren wird ausgeführt „Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie COU-AA-301 generell nicht erfüllt“.</p> <p>An dieser Stelle wird auf den Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 38) verwiesen: „Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen [157]“ 157: (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 5-6).</p> <p>Das benannte EMA-Dokument enthält den Abschnitt „III One Pivotal Study“ in welchem unter „III.2 Prerequisites for one pivotal study applications“ die Kriterien für die besonderen Anforderungen für den Fall einer einzigen Zulassungsstudie nennen.</p> <p>Die IQWiG Aussage „...generell nicht erfüllt...“ erlaubt es nicht, nachzuvollziehen, welche Gründe konkret für</p>	
--	--	--	--

	<p>diese Ablehnung gesprochen haben, bzw. welche Kriterien der EMA-Anforderungen vom pU nicht erfüllt wurden. Dies wäre aus unserer Sicht aber nötig, um als pU auf diese Ablehnung des IQWiG adäquat reagieren zu können.</p> <p>Des Weiteren steht dieses Vorgehen des IQWiG somit nicht im Einklang mit der Tatsache, dass die EMA faktisch eine einzige Studie zur Zulassung von Abiteronactetat als ausreichend betrachtet hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung :</p> <p>Das IQWiG liefert ggfs. eine im Detail nachvollziehbare Begründung für die Ablehnung einer Studie als Beleg anhand der von der EMA genannten Kriterien/Das BMG regelt diesen Sachverhalt im Rahmen einer Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungs-Verordnung (=AM-NutzenV)</p>	
--	--	--

## Literaturverzeichnis

Djulgovic, B., et al. "Treatment success in cancer: new cancer treatment successes identified in phase 3 randomized controlled trials conducted by the National Cancer Institute-sponsored cooperative oncology groups, 1955 to 2006." Arch.Intern Med 168.6 (2008): 632-42.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points To Consider On Application With 1. Meta Analyses; 2. One Pivotal Study. 5-6. 31-5-2001.

Ref Type: Generic

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. 38. 23-9-2011. IQWiG.

Ref Type: Generic

IQWiG, Schüler, Y.-B., Gerber, A., Kaiser, T., Kerekes, M. F., Schwalm, A., Skipka, G., Waffenschmidt, S., and Wieseler, B. Ticagrelor - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 90. 29-9-2011. IQWiG.

Ref Type: Generic

Strech, D. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ticagrelor - 6.10 Stellungnahme Professor Dr. Dr. Strech, Medizinische Hochschule Hannover. 228-39. 15-12-2011.

Ref Type: Generic

### 5.12 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/ Zytiga®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 55, Zeile 28 ff.	Sanofi Deutschland GmbH	<p><b>Anmerkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zitat zu Anzahl der Patienten, die potentiell für die Therapie mit Abirateronacetat in Frage kommen: „Aus den 3 Zulassungsstudien (S. 65 f. in Modul 3) könnte man vermuten, dass die Docetaxel-Retherapie-Population 50% bis 100% beträgt, während die best supportive care- Population unter 50% liegt. Das Institut kann daher keine validen Angaben dazu machen, wie sich die Patienten, die mit Docetaxel therapiert worden sind, auf die beiden Patientenpopulationen verteilen würden.“ ( S. 55, Nutzenbewertung Abirateronacetat). An anderer Stelle stellt das IQWiG fest, „[...] dass die Zielpopulation zwischen 2800 und 9200 Patienten per annum umfassen kann. Auf Basis der in Modul 3 vorliegenden Daten zur Verteilung auf die</li> </ul>	Zum Punkt "Patientenzahlen und Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 122 - 124.

		<p>beiden Patientenpopulationen können keine validen Angaben abgeleitet werden. Das Institut setzt als Obergrenze 50% der Patienten an, die noch für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommen können. Daraus ergibt sich, dass die Patientenpopulation, die nicht mehr für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommt, mindestens 50% beträgt und theoretisch bis 100% betragen kann.“ (s. 61, Nutzenbewertung Abirateronacetat)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Frage:</b> Auf welcher Datenbasis beruht die Einschätzung des IQWiG bzw. wie wurde diese Einschätzung hergeleitet? Die Aussagen des IQWiG zur Abschätzung der Zielpopulation sind zudem widersprüchlich.</li> <li>• <b>Kommentar Sanofi:</b> Aus den im Dossier von Jansen- Cilag dargestellten Prozentsätzen der Zulassungsstudien von Mitoxantron, Cabazitaxel und Abirateronacetat ( S. 65 f. in Modul 3) ergeben sich Prozentsätze von 67% bis 79% für die Population A (Best supportive care) und von 21% bis 29% für die Population B (Docetaxel- Retherapie). Die vom IQWiG dargestellten 50% bis 100% (S. 55, Nutzenbewertung Abirateronacetat) bzw. 50% oder darunter (s. 61, Nutzenbewertung Abirateronacetat) für die Docetaxel- Retherapie lassen sich aus den diskutierten Studien nicht ableiten. Zudem hat Sanofi zwei grundsätzliche Einwände:</li> </ul>	
--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"><li>○ Die Verteilung der Patientenpopulation in Zulassungsstudien erlaubt keinen Rückschluss auf die Verteilung in der „real- life“ Versorgungssituation. Bei Zulassungsstudien kann man nicht grundsätzlich von einer Repräsentativität der eingeschlossenen Studienpopulation ausgehen. Zur Beantwortung der Frage, welcher Anteil der Patienten grundsätzlich noch mit Docetaxel zu behandeln wäre, könnten beispielsweise Registerdaten herangezogen werden.</li><li>○ Letztlich entwickelt der ganz überwiegende Anteil der Patienten, die eine 1st-Line-Chemotherapie auf Basis von Docetaxel erhalten haben, unabhängig vom initialen Ansprechen im Verlauf der Erkrankung einen Progress und benötigt potentiell eine andere weiterführende Therapie. (Mottet 2010) Das heißt, jeder Patient ist zu einem bestimmten Zeitpunkt seiner Krankheitsgeschichte Docetaxel-refraktär und kann somit nicht mehr der Docetaxel-Retherapie-Gruppe zugerechnet werden.</li></ul>  <p>Mottet 2010</p>	
--	--	---	--

<p>S. 21, Tabelle 12</p>		<p><b>Anmerkung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Tabelle 12 wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat/ Prednison/ BSC versus Prednison/ BSC auf Endpunktebene dargestellt. Dabei wird der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende/ schwere Symptome/ Folgekomplikationen“ zugeordnet. Begründet wird dies folgendermaßen: „Die Einordnung in diese (nicht-schwerwiegende/ schwere) Endpunktkategorie erfolgte anhand der Sichtung von Schmerzdaten zu Beginn der Studienbehandlung (bzw. Studienbeginn) und der Verschlechterung im Verlauf der Studie“ (S. 21, Nutzenbewertung Abirateronacetat) Diese Thematik wird in der Nutzenbewertung nochmals auf S. 31 und S. 44 angesprochen. Zitate: „Es ergeben sich weitere Unklarheiten zu Validität und Patientenrelevanz für die Endpunkte Fatigue und Schmerz, welche ohne Bezug zur konkreten Operationalisierung der Endpunkt in diesem Abschnitt nicht abschließend beurteilbar sind.“ (S. 31, Nutzenbewertung Abirateronacetat) sowie „Für die Zeit bis zur Schmerzprogression könnte zusätzlich die Beschreibung der Operationalisierung ausführlicher sein. [...]“ (S. 44, Nutzenbewertung Abirateronacetat)</li> <li><b>Frage:</b> Auf welcher Basis erfolgte die Kategorisierung des Endpunktes „Zeit bis zur</li> </ul>	<p>Der Endpunkt "Zeit bis zur Schmerzprogression" wird in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt gewertet.</p>
----------------------------------	--	---	--

		<p>Schmerzprogression“ in die Endpunktkategorie „nicht schwerwiegende/ schwere Symptome/ Folgekomplikationen“? Die in der Nutzenbewertung dazu formulierten Aussagen liefern diesbezüglich keinen Anhaltspunkt. Auch im Anhang A der Nutzenbewertung zu Ticagrelor findet sich keine Erklärung, wann ein Symptom oder eine Folgekomplikation als schwer oder nicht schwer einzustufen ist. (S. 86- 90, Anhang A, Nutzenbewertung Ticagrelor)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kommentar Sanofi:</b> Ausgehend von der Tatsache, dass es sich beim metastasierten kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom um Patienten in einem fortgeschrittenem Tumorstadium handelt und 50% bis 70% dieser Patienten im fortgeschrittenem Stadium Schmerzen angeben, beim Prostatakarzinom sogar über 70% (AkdÄ 2007), erscheint eine Kategorisierung eines schmerzbezogenen Endpunkts als „nicht schwer“ fragwürdig. Vielmehr ist davon auszugehen, dass mit Fortschreiten der Erkrankung tumorbedingte und tumorassoziierte Schmerzen an Intensität zunehmen (z.B. zunehmende Weichteilinfiltation des Tumors selbst, Knochenschmerzen und Wirbelkörperbrüche durch Metastasen, usw.).</li> </ul> <p> AKdÄ 2007</p>	
--	--	---	--

## Literaturverzeichnis

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Tumorschmerzen. Arzneiverordnung in der Praxis, Band 34, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), 3. Auflage 2007.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Dossierbewertung vom 29.12.2011.

URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF), entnommen am 09.01.2012

Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abirateronacetat (Zytiga®). Modul 3 A. Behandlung des metastasierten kastrations-resistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-19/2011-09-30\\_Modul3A\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-19/2011-09-30_Modul3A_Abirateronacetat.pdf), entnommen am 09.01.2012

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. European Urology 2011; 59: 572-583

### 5.13 Stellungnahme der Stiftung Männergesundheit

Datum	22.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/Zytiga
Stellungnahme von	Prof. Lothar Weißbach (LoWei), Stiftung Männergesundheit, 10117 Berlin, Reinhardtstr. 2

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
LoWei	<p>Bei der Nutzenbewertung von Abiraterone war bereits ein onkologisch erfahrener Urologe (Prof. Jakse, Aachen) eingebunden. Es sollten weitere Urologen, Geriater und internistische Onkologen gehört werden, die Erfahrungen mit der Chemotherapie bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) haben. Der Altersmedian in der Docetaxel-Studie von Capitanio et al. (2008) war 78 Jahre. So ist diese Klientel charakterisiert durch verschiedene Faktoren, die sich limitierend auf die Therapie auswirken:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. hohes Alter: DA bei Ersterkrankung 69 J., die nachfolgende Therapiekaskade führt erhöht dieses Alter um durchschnittlich 4-6 Jahre.</li> <li>2. altersbedingte Multimorbidität mit entsprechender medikamentöser Belastung</li> <li>3. Funktionsbeeinträchtigung einiger Organsysteme nach vorangegangener Hormonbehandlung und Chemotherapie.</li> </ol>	Der Einwand wird für weitere Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V geprüft.
	Für solche Patienten, die für eine erneute Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommen, wurde bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen von Abiraterone	

	<p>bejaht. Damit wird man nicht nur einer möglichen Docetaxel-Resistenz gerecht, sondern auch der Vulnerabilität des alten Organismus. Für Patienten, die für eine Docetaxel-Retherapie geeignet sind, wurde jedoch ein Zusatznutzen verneint.</p> <p>Insgesamt zeigt das IQWiG-Gutachten, dass methodisch vermutlich korrekte Bewertungen häufig wenig relevant für den klinischen Alltag sind. Deshalb ist es von großer Bedeutung, dass der Kliniker, der die Konstitution und die Bedürfnisse der Patienten auszudrücken hat, unter Berücksichtigung methodischer Vorgaben die Nutzenbewertung richtungsweisend beeinflussen kann.</p> <p>In der nachfolgenden Stellungnahme werden nur diese für eine Docetaxel-Retherapie ungeeigneten Patienten berücksichtigt.</p>	
	<p>In der Stellungnahme wird auf zwei Punkte eingegangen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wie sind die für eine Docetaxel-Retherapie ungeeigneten Patienten zu charakterisieren?</li> <li>2. Welche Möglichkeiten gibt es, um die Daten aus den indirekten Vergleichen zwischen Abiraterone und Docetaxel-Retherapie zu erhärten?</li> </ol>	<p>Zum Punkt Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 122 - 124.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LoWei	Anmerkung: Für die <b>Docetaxel-Retherapie-Population</b> hat der pU lediglich indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen vorlegen können. Vorgesehen ist eine Recherche in Studienregistern. Diese sind meines Wissens ohne wissenschaftliche Fragestellungen angelegt worden, so dass es auch dabei lediglich weitere indirekte Schlussfolgerungen geben kann. Bei einer Nutzenbeurteilung spielen die Surrogatendpunkte rPFS, Ansprechen von PSA und Zeit bis zur PSA-Progression eine nachgeordnete Rolle (S. 52 der Nutzenbewertung). Stattdessen sollte in besonderem Maße auf die Nebenwirkungen geachtet werden, denn wie auf S. 5 der Nutzenbewertung dargelegt wird, konnte kein größerer Schaden von Abirateronacetat /Prednison/ BSC im Vergleich zu Prednison/BSC für 5 Endpunkte der UEs belegt werden. Das ist für ein Medikament dieser Wirksamkeit eine relevante Aussage, da eine Klientel betroffen ist, die eine hohe Morbidität aufweist	

	<p>(Begleiterkrankungen, abnorme Laborwerte, reduzierte Allgemeinzustand). Deshalb sollte im indirekten Vergleich das <b>Nebenwirkungsprofil</b> von Docetaxel und Abirateronacetat herangezogen werden. Für Docetaxel ergibt sich, dass 50% der mCRPC-Patienten nicht den Einschlusskriterien der TAX 327-Studie entsprachen (Chao 2010), weil sie für diese Behandlung zu krank waren. Bei Patienten mit schlechtem Gesundheitszustand überwiegen die Risiken einer Chemotherapie den Nutzen (Berthold et al. 2008, Droz et als 2010a). Wegen der Nebenwirkungen wurde das 3-wöchentliche Docetaxel-Regime modifiziert in die wöchentliche Gabe, um eine bessere Verträglichkeit zu erreichen (Italiano et al. 2008). In Kenntnis der Morbidität unserer Klientel mit mCRPC haben wir in der S3-Leitlinie zum PCa festgelegt: „Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration <b>und in gutem Allgemeinzustand</b> soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75mg/qm Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden“ (Empfehlungsgrad A, LoE 1+).</p> <p>Patienten mit einem mCRPC und einer vorangegangenen Docetaxel-Behandlung sind häufig vorgeschädigt, so dass von vornherein eine weniger toxische Behandlung erwogen werden <b>muß</b>. Nicht umsonst haben Droz et al (2010b) Leitlinien zur angemessenen Indikation und Therapie des CRPC bei älteren Patienten gegeben. Die in der</p>	
--	--	--

		<p>Nutzenbewertung des IQWiG geforderte Einschätzung der Lebensqualität ist richtig, weil für alte Kranke oft nicht die Verlängerung des Lebens, sondern die Erhaltung seiner Qualität, insbesondere der die Selbständigkeit bestimmenden Funktionalität besonders wichtig ist. Hierzu kann zwar eine der üblichen LQ-Indikatoren dienen, verlässlicher ist ein comprehensive geriatric assessment (CGA) (Droz u. Caladaj 2008). Auch von anderer Seite wird das geriatrische Assessment für diese Patienten gefordert (Falci et al. 2009, Droz et al. 2010). So ist eine Gruppierung bzw. Klassifizierung der Patienten je nach Beeinträchtigung zu erreichen in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gesund,</li> <li>- reversibel (vulnerabel),</li> <li>- irreversibel (frail),</li> <li>- terminal.</li> </ul> <p>Es erscheint gewagt, über 70-Jährige, die „vulnerabel“ oder „frail“ sind, mit einer weiteren Chemotherapie zu belasten. Nach umfassender Aufklärung sollten das Kandidaten für eine Behandlung mit Abirateronacetat sein. Eine Abschätzung von Indikation und Art der Chemotherapie ist auch durch ein Nomogramm möglich (Armstrong et al. 2007).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (S. 22): Der Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison</p>	
--	--	--	--

		<p>oder Prednisolon gegenüber der Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Docetaxel-Retherapie-Population ergibt sich indirekt aus dem Vergleich der Toxizitäts-Daten und der Multimorbidität der Klientel.</p>	<p>Zum Punkt Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 104 - 107.</p>
	LoWei	<p>Anmerkung: Das AMNOG gibt ein Vorgehen zur Bewertung der Arzneimitteltherapie in der Onkologie vor, die uns jetzt – wie zu erwarten – bei der Nutzenbewertung von Abiraterone „auf die Füße fällt“. Die vom Gesundheitsminister bestellte Expertengruppe hat in ihrem Gutachten (Glaeske et al. 2010) u. a. Lösungen zur Kostenerstattung bis zu einem Zeitpunkt angeboten, an dem die Kosteneffektivität mit einem vorläufigen Höchst- bzw. Erstattungsbetrag bewertet werden kann. Dabei sollten die potenzielle Höhe und die geschätzte Eintrittswahrscheinlichkeit eines Patientennutzens berücksichtigt werden. Darum ist das IQWiG zweifellos bemüht, jedoch stimmen hierfür die Voraussetzungen – wie im konkreten Fall zu erkennen – nicht. Ab dem Zulassungszeitpunkt bedarf es unter zeitlich begrenzter Vorgaben (deutlich länger als 3 Mo.) der Überprüfung des jeweiligen Arzneimittels in der Versorgung unter Alltagsbedingungen (Versorgungsforschung). Das pU hätte dann die Aufgabe, das Ausmaß des therapeutischen Zusatznutzens (von Abirateronacetat) nachzuweisen (weiteres im AMNOG-Expertengutachten S. 15).</p> <p>Im konkreten Fall wird man durch einen indirekten</p>	

		<p>Vergleich mit hoher Wahrscheinlichkeit die Vorteile /Nachteile von Abirateronacetat mit der Docetaxel-Retherapie nicht eruieren können. Wegen des geringeren Nebenwirkungsprofils ist ein Vorteil für Abirateronacetat insbesondere bei der oben beschriebenen Klientel wahrscheinlich. Nur der direkte Vergleich kann hier Klarheit schaffen.</p> <p>Preisverhandlungen sollten erst nach Vorliegen der Ergebnisse dieses Vergleichs geführt werden. Bis dahin können Regelungen gelten, die in dem Expertengutachten vorgeschlagen sind. Durch biometrische und medizinische Beratung lassen sich der Umfang der Population, Endpunkte und Studiendauer festlegen. Da die Patienten als „vulnerabel“ bzw. „frail“ eingestuft werden müssen, ist die zu erwartende Dauer der Studie begrenzt. Die Endpunkte gilt es interdisziplinär festzulegen. Hierzu wird ergänzend ein geriatrisches Assessment vorgeschlagen, das Ernährung, Selbständigkeit, Kognition, seelischen und psychischen Zustand, Komorbidität und Lebensumstände berücksichtigt. Hiermit kann die Studiengruppe IN-GHO hilfreich bei der Studienplanung beraten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Tab 14 auf S. 23 des Gutachtens: .Docetaxel-Retherapie-Population. Der Zusatznutzen wird durch einen direkten Vergleich von Abirateronacetat/Prednison/BSC mit Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon randomisiert geprüft. Die Endpunkte schließen die Lebensqualität und ein geriatrisches Assessment ein.</p>	
--	--	--	--

		Anmerkung:	
		Vorgeschlagene Änderung:	

#### Literaturverzeichnis

- Armstrong A J. et al. A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer : ATAX327 Study Analysis. Clin Cancer Res. 2007 Nov 1;13(21): 6396-403.
- Berthold DR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26(2):242-5.
- Capitanio U et al. Assessment of biochemical recurrence rate in patients with pathologically confirmed insignificant prostate cancer. Urology 2008; 72(6): 1208-11.
- Chao HH et al. Prostate cancer, comorbidity, and participation in randomized controlled trials of therapy. J Investig Med 2010; 58: 566–8.
- Droz JP et al. Management of metastatic prostate cancer: the crucial role of geriatric assessment; BJU Int. 2008; 101 Suppl 2:23-9.
- Droz JP, Chaladaj A. Management of metastatic prostate cancer in older men. Recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. BJU Int. 2010a; 106(4):462-9
- Droz JP et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. Crit Rev Oncol Hematol 2010b; 73(1):68-91
- Falci C et al. Treatment of prostate cancer in unfit senior adult patients. Cancer Treat Rev. 2009; 35(6):522-7
- Glaeske G, Höffken K, Ludwig WD et al. Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. Bremen 2010.
- [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten\\_Sicherstellung\\_einer\\_effizienten\\_Arzneimittelversorgung\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/O/Onkologie/Gutachten_Sicherstellung_einer_effizienten_Arzneimittelversorgung_in_der_Onkologie.pdf)
- Italiano A et al. Docetaxel-Based Chemotherapy in Elderly Patients (Age 75 and Older) with Castration-Resistant Prostate Cancer; Eur Urol. 2009; 55(6):1368-75.

#### 5.14 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	23.01.2012
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/Zytiga®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p><b>Einführung</b></p> <p>Am 02. Januar 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Abirateron (Zytiga®) von Janssen-Cilag gegen Prostatakarzinom veröffentlicht. Darin hat das IQWiG insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen ermittelt, allerdings nur gegenüber Patienten mit best supportive care; für Patienten bei denen einer erneute Docetaxel-Therapie in Frage kommt, wurde kein Zusatznutzen gesehen.</p> <p>Der Hersteller hatte für Abirateron im Vergleich zu best supportive care Belege für einen erheblichen Zusatznutzen und im Vergleich zu Docetaxel für einen beträchtlichen Zusatznutzen angegeben. Dem gegenüber sah das IQWiG für Abirateron im Vergleich zu best supportive care einen Hinweis für einen Zusatznutzen bei der Mortalität (statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens) und einen Hinweis für einen Zusatznutzen bei der Morbidität (statistisch signifikante Verzögerung bis zu skelettalen Ereignissen/ Schmerzprogression). Einen Beleg wollte das IQWiG nicht zuerkennen, da die besonderen Voraussetzungen für den Fall, dass – wie hier - lediglich eine Studie vorliegt, nicht erfüllt seien und weil bei fast der Hälfte der Studienpatienten nicht klar sei, ob sie zur best supportive care - oder zur Docetaxel-Retherapie-Population gehören. Bei den</p>	

	<p>Nebenwirkungen gab es keine Unterschiede. Daraus resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen. Für Abirateron im Vergleich zur Docetaxel-Therapie wurden die eingereichten Studien zu indirekten Vergleichen vom IQWiG aus formalen Gründen nicht berücksichtigt, da die Vollständigkeit des Studienpools nicht nachgewiesen wurde. Wie hoch der Anteil der jeweiligen Patientengruppe ist, lässt sich nach Angaben des IQWiG nicht feststellen.</p> <p>Die vom Hersteller eingereichte Vergleichsstudie mit Cabazitaxel wurde vom IQWiG nicht berücksichtigt, da dieses nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden sei.</p> <p>Der vfa schließt sich nicht der Bewertung des IQWiG an und nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p>	
vfa	<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater und Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige und entsprechende medizinische Fachgesellschaften beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

	<p>das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
vfa	<p><b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei seinem Vorgehen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verweist das IQWiG auf den Anhang A der Nutzenbewertung eines anderen Arzneimittels (A11-02). Da die Nutzenbewertung nach §35a SGB V eigenständige, in sich abgeschlossene Berichte zur anschließenden Beschlussfassung durch den G-BA erfordert und methodische Aspekte insofern diese nicht in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (aktuelle Version 4.0) diskutiert bzw. vorgestellt werden, nicht in mehreren Berichten verstreut dargelegt und referenziert werden sollten, halten wir es für angemessen, wenn entsprechende Inhalte jeweils in den Berichten, in denen auf sie rekurriert wird, auch enthalten sind.</p> <p>Das IQWiG hat im Anhang der zitierten Nutzenbewertung (A11-02) einen semiquantitativen Vorschlag zur Klassifizierung des Zusatznutzens entwickelt und vorgestellt. Der Vorschlag basiert auf der Annahme einer Hypothesenverschiebung und greift die entsprechenden Ausführungen der AM-NutzenV zum Zusatznutzen auf. In einer Matrix wird ein numerisches Regelwerk zur Klassifizierung angewendet, das Effektschätzer und obere Konfidenzintervalle (Präzision) als quantitative Kriterien zu den qualitativ stratifizierten Endpunkten festsetzt, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des betrachteten Zusatznutzens über die Beurteilung der konfirmatorischen Qualität in Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt zusätzlich</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt (vgl. Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 4).</p>

operationalisiert wird. Dieses Vorgehen basiert auf einer einzigen in der Literatur zu findenden Veröffentlichung und dort diskutierten Festsetzung, die allerdings Werturteile beinhaltet und jeglichen biometrischen Standards entbehrt.

Das vom IQWiG favorisierte Vorgehen enthält eine Reihe von impliziten sowie expliziten Werturteilen, die nicht bei einem wissenschaftlichen Institut anzusiedeln sind, sondern durch einen hierfür legitimierten Entscheidungsträger getroffen werden müssen. Darüber hinaus bedient sich das IQWiG Setzungen und Werturteilen, die nicht den (internationalen) Standards der evidenzbasierten Medizin zu entnehmen sind, sondern aus einer Veröffentlichung hergeleitete Eigenkonstrukte darstellen. Ferner ist es kaum zielführend einen solchen methodischen Vorschlag im Rahmen laufender Bewertungsverfahren vorzustellen bzw. darauf zu verweisen und hierfür keinen breiten Dialog mit der Fachöffentlichkeit zu suchen. Der IQWiG-Vorschlag läuft dem Gedanken des AMNOG, eine frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln zu etablieren, zuwider, da es bei einer zu diesem Zeitpunkt in den meisten Fällen hauptsächlich auf wenige Zulassungsstudien – hier auf eine Zulassungsstudie für einen Teil der Zielpopulation (Studie COU-AA-301) – fußende Bewertung und hiermit etwas unsicherere Aussage im Vergleich zur für im Markt länger vertriebene Medikamente breiteren Evidenz als Kriterium für die Klassifizierung in entsprechende Zusatznutzenkategorien die Präzision des (gepoolten) Effektschätzers – ausgedrückt in Konfidenzintervallen – einführt. Bei der kurz nach Zulassung vorherrschenden Studienlage kann dies ein unüberwindbares Hindernis sein, da trotz statistisch signifikanter Unterschiede der betrachteten Effektschätzer die Präzision oft nicht ausreichen wird, die vom IQWiG genannten Schwellen des oberen Konfidenzintervalls zu unterschreiten. Dies

erscheint zumindest einen direkten Widerspruch zum Gedanken der frühen Nutzenbewertung zu bergen.

Darüber hinaus ist die Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Erkrankungen in Endstadien in anderen Ländern wie z. B. Großbritannien speziell geregelt. Dort hat das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ein Methodenpapier entwickelt, auf dessen Basis Gesundheitstechnologien nach Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie bewertet werden. Das NICE hat für sog. „End of life treatments“ im Jahr 2009 ergänzende Regulierungen vorgesehen, damit das Beschlussfassende Committee das gesamte Ausmaß des Nutzens lebensverlängernder Therapien welche am Ende eines Lebens in kleinen Populationen eingesetzt werden angemessen bewertet wird (NICE 2009).

Das IQWiG sieht für die best supportive care-Population einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC gegenüber Prednison / BSC. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiere auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens. Der Hinweis auf einen Zusatznutzen auf Endpunktebene wird für die Mortalität und Morbidität gesehen. Der Hersteller sieht hingegen einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die BSC-Population und für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Docetaxel-Retherapie-Population in seinem eingereichten Dossier.

Das IQWiG sieht bei Vorliegen einer Studie im Regelfall nur einen Hinweis vor. Ausnahmen werden bei Vorliegen sehr großer Studien, so genannter Gigatrials, mit geringem Verzerrungspotenzial gemacht. So geschehen im Falle der frühen

	<p>Nutzenbewertung A11-02 (PLATO Studie). Allerdings sind diejenigen Hersteller benachteiligt, die aus nachvollziehbaren Gründen – beispielsweise sehr lange Studienlaufzeiten oder onkologische Krankheitsbilder bzw. sonstige ethische Restriktionen – nur eine randomisierte klinische Studie für ein neues Arzneimittel vorweisen können. In den betrachteten Krankheitsbildern handelt es sich um eine onkologische Erkrankung. Durch die Herabstufung der Evidenz von Beleg auf Hinweis durch das IQWiG kann die entsprechende GBA Beschlussfassung zu einer schlechteren Verhandlungsposition führen, obwohl die Restriktionen für eine Nichtdurchführung weiterer (Zulassungs-)Studien nicht alleine von den Herstellern zu verantworten sind, sondern auch von den Zulassungsbehörden herrühren können.</p>	
vfa	<p><b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass der Hersteller noch Recherchen zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen in bibliografischen Datenbanken durchgeführt hat, um Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Docetaxel-Retherapie-Population bzw. zum Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zu Cabazitaxel zu machen. Um die Vollständigkeit des Studienpools für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen sicherzustellen, sehen die Anforderungen an das Dossier des pU eine Recherche in Studienregistern vor. Da diese Recherche im Dossier nicht vorgelegt wurde, sei unklar, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen vollständig ist. Die indirekten Vergleiche und weiteren Untersuchungen wurden deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>	<p>Zum Punkt Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 104 - 107.</p>

	<p>Diese Vorgehensweise des IQWiG kann der vfa nicht nachvollziehen, werden beim IQWiG alle von Herstellern im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eingereichten Recherchen samt ihrer Recherchestrategie nachgeprüft bzw. ergänzt. Der Verband geht davon aus, dass es dem IQWiG ohne weiteres zumutbar gewesen wäre, die vom Hersteller unterlassene Recherche in den Studien-Registern zur Überprüfung der dargestellten Studienlage selbst vorzunehmen, zumal es eine derartige Kontrolle im Rahmen seiner Nutzenbewertung – wie weiter oben geschildert – ohnehin regelmäßig vornimmt. Dass es durch den Hersteller keine eingereichte Suche in Studienregistern gab, hindert das IQWiG nicht daran, die geleisteten Angaben inhaltlich zu überprüfen und den Zusatznutzen auf dieser Grundlage zu bewerten.</p>	
vfa	<p><b>2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien</b></p> <p>Das IQWiG führt aus: „Der pU legte Ergebnisse zu 2 Studien für indirekte Vergleiche vor. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.2 erläutert, blieb für eine Studie (TROPIC) unklar, zu welcher der relevanten Populationen die Daten herangezogen werden sollten. Die Ergebnisse der zweiten Studie sollten der Untersuchung der Docetaxel-Retherapie-Population dienen. Wie jedoch bereits Abschnitt 2.7.2.3.1 erläutert, bleibt wegen der fehlenden Recherche in Studienregistern unklar, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vollständig ist. Deshalb wurden die Studien zu indirekten Vergleichen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon wären die Studien aufgrund methodischer Mängel und inadäquater Interventionen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen</p>	<p>Eine Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde durch den G-BA für die Patientengruppe "Docetaxel-Retherapie" vor dem Hintergrund des fehlenden Nachweises der Suche in Studienregistern nicht vorgenommen.</p>

(siehe die Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2). Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung: Die Ergebnisse zu indirekten Vergleichen werden vom Institut nicht herangezogen. Ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist für Patienten, für die eine weitere Docetaxel-Therapie infrage kommt, nicht belegt.“

Dieser Vorgehensweise kann sich der Verband aus den weiter unten angegebenen Gründen nicht anschließen.

Der G-BA ist bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Auffassung des Herstellers für die sog. Best-Supportive-Care Population gefolgt, er hat jedoch für die sog. Docetaxel-Retherapie-Population die erneute Docetaxel-Therapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Insoweit hat der G-BA bewusst eine Vergleichstherapie bestimmt, für deren Einsatz keine hochrangige Evidenz verfügbar ist. Dem Gebot der evidenzbasierten Medizin folgend, sind die bestverfügbaren Daten heranzuziehen. Der Hersteller hat für den erneuten Einsatz von Docetaxel die bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Studie (Saad 2011) und vier einarmige nicht vergleichende Studien. Nach Auswertung dieser Studien hat der Hersteller festgestellt, dass aus methodischen Gründen kein gesicherter Nutzen für die Docetaxel-Retherapie besteht. Diese Einschätzung wird auch vom IQWiG geteilt. In der Nutzenbewertung zu Abirateronacetat heißt es, dass aufgrund der verschiedenen Mängel in der Saad Studie ein quantitativer indirekter Vergleich nicht möglich sei. Um dennoch einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Wirkstoffes Abirateronacetat mit der vom G-BA als zweckmäßig bestimmten Vergleichstherapie durchzuführen, hat der Hersteller

	<p>auf einen narrativen, nicht adjustierten indirekten Vergleich zurückgreifen müssen. Hierbei wurden die vier einarmigen Studien eingesetzt, die dem G-BA wiederum ausreichten, die Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie für die entsprechende Patientenpopulation zu bestimmen. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie die vorhandene – best verfügbare – Evidenz zwar für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA genutzt werden kann, für die Durchführung eines indirekter Vergleiche wiederum aber nicht ausreicht. Da einarmige Studien nicht dazu geeignet sind, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, bleibt als einzig durchführbare Methode zwangsläufig der nicht-adjustierte narrative Vergleich. Genau dies hat auch der Hersteller umgesetzt.</p>	
vfa	<p><b>3.1.1.1 Allgemeine Bemerkungen</b></p> <p>Das IQWiG merkt an: Der pU schreibt selbst, dass er sich im Feld großer Datenunsicherheit bewegt. Der Korridor bleibt aus Sicht des Instituts allerdings recht weit.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die Problematik epidemiologischer Daten in Deutschland hinlänglich bekannt. Da der Hersteller auf Daten verschiedenster Quellen angewiesen ist, kann er für diese Angaben nicht über die unsichere Datenqualität haftbar gemacht werden. Sollten dem G-BA oder dem IQWiG qualitativ hochwertigere Auswertung vorliegen, stünde einer Verwertung dieser Daten nichts entgegen. Letztlich sei an den § 303e SGB V Datenverarbeitung und -nutzung erinnert, der die potenziellen Nutzer (u. a. G-BA &amp; IQWiG) der bei der Datenaufbereitungsstelle gespeicherten Daten nennt. Insofern diese im Sozialgesetzbuch V genannten Leistungsdaten nicht verwertet werden können und keine aktuellen Daten zur Epidemiologie des betrachteten</p>	<p>Zum Punkt Patientenzahlen und Abgrenzung der beiden Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Ausführungen zur Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH Seiten 122 - 124.</p>

	Krankheitsbildes vom RKI oder im Rahmen der Gesundheitsberichtserstattung vorliegen, sind alle an dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung beteiligten Akteure auf Daten mit einer gewissen Unsicherheit angewiesen.	
--	--	--

NICE (National institute for Health and Clinical Excellence). (2009):

<http://www.nice.org.uk/media/E4A/79/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf> [Abgerufen: 23.01.2012]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
52, 17	vfa	Anmerkung: Der Einschluss des PSA-Ansprechens des wird anhand der Quelle [26] begründet,  Vorgeschlagene Änderung: das zweite „des“ löschen.	Aus der Berichtigung ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.
		Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## **6. Auswertung der mündlichen Anhörung**

Das Wortprotokoll ist als Anlage der zusammenfassenden Dokumentation beigefügt.

Es wurden im Wesentlichen keine Argumente vorgetragen, die nicht bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingebracht und bewertet wurden.

## **D. Anlagen**

### **1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Mündliche Anhörung**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des G-BA

**hier: Wirkstoff Abirateronacetat**

Sitzung im Hause  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
in Berlin  
am 7. Februar 2012  
von 11.12 Uhr bis 12.34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Franzen

Herr Dr. Groß-Langenhoff

Angemeldete Teilnehmer für den **Berufsverband der Deutschen Urologen e. V.:**

Herr Prof. Dr. Weißbach

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Frick

Angemeldete Teilnehmer für den **Dachverband der Prostatazentren Deutschlands e. V. (DVPZ e. V.):**

Herr Prof. Dr. Weißbach

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Fleischmann

Frau Dr. Rudolph

Frau Dr. Donatz

Herr PD Dr. Vogel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Sievert

Frau Römer

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

Herr Dr. Throm

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung zu TOP 16.2: 11.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie sehr herzlich zu dieser Anhörung zum Wirkstoff Abirateronacetat.

Ich möchte zunächst die Anwesenheit feststellen: für die Firma Astellas Pharma GmbH Herr Professor Franzen und Herr Dr. Groß-Langenhoff, für den Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. Herr Professor Weißbach, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Frick, für den Dachverband der Prostatazentren Deutschlands Herr Professor Weißbach – ihn habe ich schon genannt –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herr Professor Wörmann, für Janssen-Cilag Herr Dr. Fleischmann, Frau Dr. Rudolph, Frau Dr. Donatz und Herr Privatdozent Dr. Vogel, für Sanofi-Aventis Herr Sievert und Frau Römer sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Throm und Herr Dr. Dintsios. Damit sind wir vollständig.

Wir haben Ihnen eine Ablaufskizze zur Verfügung gestellt, weil wir statt einer Darstellung in einem Block es vorziehen würden, die Diskussion themenbezogen zu strukturieren. Selbstverständlich kann die betroffene Firma den Vortrag auch insgesamt halten. Aber ich würde ihr jetzt erst einmal Gelegenheit geben, dazu Stellung zu nehmen. – Frau Rudolph.

**Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):**

Guten Tag! Vielen Dank für die Einladung. Ich würde gerne den Einstieg übernehmen, bevor ich an die Experten weitergebe. Wir freuen uns natürlich sehr, dass wir hier die Möglichkeit bekommen, im laufenden Verfahren Stellung zu nehmen. Wir befinden uns ja mitten in den ersten Nutzenbewertungsverfahren im Bereich Onkologie. Das ist natürlich schon etwas Besonderes. Ich würde daher gerne zu Beginn ein paar allgemeine Positionen ganz kurz zusammenfassen, die sich aus dem konkreten Bewertungsverfahren ergeben und die wir für die Bewertung von onkologischen Präparaten im Allgemeinen für wichtig erachten. Es handelt sich um zwei Aspekte, die uns sehr wichtig erscheinen:

Erstens. Wir denken, dass es bei der Bewertung und vor allem bei der Operationalisierung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ganz wichtig ist, dass auch Spezifika onkologischer Erkrankungen und die spezielle Situation, in der sich die Patienten befinden, angemessen berücksichtigt werden. In Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens wirkt – bei allem Respekt für das IQWiG – zum Beispiel die Diskussion um Hazard Ratios und Konfidenzintervalle an der einen oder anderen Stelle ein bisschen arbiträr. Uns erscheint es nämlich sehr wichtig, dass neben diesen erforderlichen methodischen Bewertungen immer auch die klinische Relevanz der Aspekte und die Patientensicht wirklich angemessen berücksichtigt werden. So könnte man durchaus die Frage stellen, ob nicht allein die unter Abirateron gegebene Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Lebensverlängerung um circa fünf Monate die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens rechtfertigen würde. Man könnte auch darüber nachdenken, ob man, ähnlich wie in anderen Ländern, für schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen vielleicht sogar eine Adaptation dieser Kriterien vornimmt, wie es zum Beispiel bei den End-of-Life-Kriterien des NICE der Fall ist. In Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wäre es zudem überlegenswert, welche Anforderungen man konkret an klinische Studien stellt, damit sie auch als Beleg entsprechend gewertet werden. Insgesamt möchte ich an dieser Stelle sagen, dass ich in dem laufenden Verfahren schon sehr positiv wahrnehme, wie sich der G-BA diesem Thema nähert.

Einen zweiten Punkt, den wir hier gerne adressieren möchten, ist der Wunsch, dass bei diesem Thema sehr pragmatisch vorgegangen wird und dass vor allem auch die beste verfügbare Evidenz unter Einbeziehung der klinischen Perspektive und der Erfahrung der Patienten angemessen berücksichtigt wird. Hier dürfen formale Aspekte wirklich nicht im Vordergrund stehen und vor allem nicht zum völligen Negieren von Evidenz führen. Es ist nämlich ein Unterschied, ob man kritisiert, dass bestimmte Dinge nicht ausreichend vorgelegt wurden, oder man Evidenz völlig negiert. Letzteres halten wir für problematisch. Ein Beispiel ist der Vorwurf der fehlenden Recherche in Studienregistern. Das führte

neben anderen Dingen im Prinzip dazu, dass die beste verfügbare Evidenz für die Docetaxel-Retherapie-Population nicht bewertet wurde. Ähnliches gilt aus meiner Sicht auch für die komplette Nichtanerkennung von Lebensqualitätsaspekten aus vorwiegend formalen und operationalen Gründen. Das erachte ich persönlich gerade in der Onkologie für schwierig.

Bitte erlauben Sie mir einen letzten Kommentar zu diesem Thema. Wir denken, dass wir auch eine Vereinheitlichung oder Annäherung der Bewertungsmaßstäbe brauchen, wenn es darum geht, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird und was letztendlich an Evidenz in der Nutzenbewertung herangezogen wird. Wenn die beste verfügbare Evidenz niedriger Evidenzstufe für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausreicht, dieselbe Evidenz bei der Nutzenbewertung dann jedoch negiert wird, ist es natürlich für den Hersteller extrem schwer, überhaupt einen Nutznachweis zu führen.

So viel an der Stelle von mir. Herr Fleischmann würde noch ergänzen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Fleischmann.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):**

Ich möchte, wenn Sie erlauben, zum Abirateronacetat kommen, dem Gegenstand der heutigen Anhörung. Zunächst: Es bleibt festzuhalten, dass Abirateron einen medizinischen Behandlungsbedarf in der Zweitlinientherapie des Prostatakarzinoms deckt. Das heißt also, wir sprechen über Patienten, die sonst keine Alternativen oder nur sehr unzureichende Alternativen ohne nachgewiesenen Überlebensvorteil haben. Das heißt also, wir sehen Abirateronacetat ganz klar als eine Innovation mit nachgewiesenem Patientennutzen.

Ich möchte natürlich, weil das die Grundlage für die folgenden Ausführungen ist, auch auf die Zulassungsstudie COU-AA-301 hinweisen. Es handelt sich um eine randomisierte klinische Studie mit nahezu 1.200 Patienten, nach unserem Wissen die größte Studie, die in diesem Bereich durchgeführt wurde. Aufgrund der offensichtlichen Behandlungslücke und der klinischen Bedeutung der Ergebnisse dieser Studie wurde uns sowohl von der EMA als auch von der FDA ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den USA und in Europa erteilt. Das ist ein Aspekt. Auch die in COU-AA-301 nachgewiesenen Aspekte sollten in diese Bewertung miteinfließen.

Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme ergänzend zum Dossier noch weitere Unterlagen eingereicht. Wir werden auch heute noch ergänzend Daten präsentieren, die unserer Meinung nach geeignet sind, noch einmal den Nutzen zu substantiieren.

Wir sehen in der Best-Supportive-Care-Population einen klaren Beleg für erheblichen Zusatznutzen, der nachgewiesen ist für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und durch den nicht vorhandenen Schaden auf der Seite der unerwünschten Ereignisse.

Darüber hinaus – damit komme ich zu der Docetaxel-Retherapie-Population – sehen wir auch in dieser Population einen klaren Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Wir sehen den indirekten Vergleich, der von uns im Dossier präsentiert wurde, als durchaus möglich an.

Ergänzende Punkte hierzu wird Ihnen Frau Donatz präsentieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Bitte schön.

**Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):**

Vielen Dank. – Ich möchte zu dem Tagesordnungspunkt 1 „Durchführung der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Retherapie-Population“, wenn das in Ordnung ist, Stellung beziehen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Ja, bitte schön. Dann rufe ich Punkt 1 auf:

Allgemeine Aspekte

– Durchführung der Nutzenbewertung für die Docetaxel-Retherapie-Population

**Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):**

Wir haben im Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Abirateronacetat für die Docetaxel-Retherapie-Population bestimmt. Das IQWiG ist jedoch unserer Argumentation überwiegend aufgrund formaler Aspekte nicht gefolgt und hat den Zusatznutzen als „nicht belegt“ klassifiziert.

Das ist für uns ein sehr zentraler Aspekt in der Nutzenbewertung von Abirateronacetat. Erlauben Sie mir bitte daher, dass ich im Folgenden kurz Stellung zu den wesentlichen zwei Kritikpunkten des IQWiG beziehe.

Erstens. Das IQWiG hatte die indirekten Vergleiche und weitere Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da unklar war, ob der Studienpool aufgrund der fehlenden Studienregisterrecherche zur Docetaxel-Retherapie vollständig war. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die fehlenden Studienregisterrecherchen vorgelegt. Die nachgereichte Recherche zeigte keine Änderung im Studienpool. Das heißt, die im Dossier dargelegte Studienlage war vollständig und wurde bestätigt.

Zweitens hat das IQWiG – trotz der Unklarheit den Studienpool betreffend – die von Janssen-Cilag gelieferten indirekten Vergleiche und weitere Untersuchungen betrachtet und kommt zum Schluss, dass die vorgelegten Unterlagen aufgrund methodischer Mängel und inadäquater Interventionen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar seien. Auch dazu möchte ich mich kurz äußern:

Mit der Vorlage der Cougar-301-Studie durch Janssen ist grundsätzlich die Möglichkeit gegeben, einen adjustierten indirekten Vergleich auch gegenüber der Docetaxel-Retherapie zu führen, da die Studie einmal zweiarmlig und vergleichend und weiterhin auch repräsentativ für die Docetaxel-Retherapie-Population ist. Das haben wir Ihnen in der schriftlichen Stellungnahme durch das Nachreichen einer Reanalyse, denke ich, sehr gut gezeigt. Dort wurde die Repräsentativität für beide Subpopulationen bestätigt.

Weiterhin ist jedoch Voraussetzung für die Durchführung eines adjustierten Vergleiches auch das Vorhandensein einer vergleichenden zweiarmligen Studie für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Wir haben im Dossier dargestellt, dass kein RCT für die Docetaxel-Retherapie publiziert ist, das einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben würde. Das IQWiG ist hier unserer Einschätzung gefolgt und hat das bestätigt.

Wir hatten bereits in unseren Beratungsgesprächen beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt, dass für die Docetaxel-Retherapie nur niederrangige Evidenz vorliegt, und es daher problematisch sein wird, einen Zusatznutzen von Abirateronacetat zu belegen. Der G-BA hatte uns darauf verwiesen, dass wir die bestverfügbare Evidenz heranziehen sollten und im Dossier auch nichtadjustierte indirekte Vergleiche eingesetzt werden könnten. Ebendies haben wir getan und haben vier nicht vergleichende einarmige Studien zur Docetaxel-Retherapie vorgelegt. Wir haben diese analysiert und so in einem narrativen Vergleich den Zusatznutzen einer Therapie mit Abirateronacetat gegenüber der Docetaxel-Retherapie bestimmt.

Wir fordern nun, dass das IQWiG und der G-BA diese Evidenz und diese Analysemethodik akzeptieren, denn die gleiche Evidenz zur Docetaxel-Retherapie genügt eben dem G-BA, um die Docetaxel-Retherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Nach § 5 Abs. 7 der Arzneimittel-Nutzenverordnung führt allein die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen zur Kategorisierung „erheblicher Zusatznutzen“. Wir haben eindrücklich im Dossier und auch in der Stellungnahme gezeigt, dass für eine Therapie mit Abirateronacetat ein geringerer Schaden gegenüber der Docetaxel-Retherapie belegt ist. Ferner haben wir für die Therapie mit Abirateronacetat in der Docetaxel-Retherapie-Population wenigstens eine Nichtunterlegenheit gegenüber der Docetaxel-Retherapie bezüglich des Endpunktes „Gesamtüberleben“ gezeigt.

Verschiedene palliative Eigenschaften der Therapie mit Abirateronacetat sind anhand patientenrelevanter Endpunkte wie Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression oder Fatigue belegt.

All das resultiert in der Gesamtschau in einem beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat für die Docetaxel-Retherapie-Population.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. Jetzt haben Sie schon den nächsten Punkt mit angeschnitten. So rufe ich auch Punkt 2 auf:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

– Abgrenzung der Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ich möchte jetzt erst einmal die Anzuhörenden fragen: Wollen Sie ergänzende Ausführungen zu dem machen, was eben zu den Punkten 1 und 2 vorgetragen worden ist, oder sollen wir erst einmal Fragen stellen? – Herr Professor Weißbach, bitte.

**Herr Prof. Dr. Weißbach (DVPZ/Berufsverband der Deutschen Urologen):**

Ich glaube, dass der Patient vonseiten des Unternehmens nicht ausreichend gewürdigt wurde. Ich möchte als Kliniker kurz skizzieren, mit welchen Patienten wir es zu tun haben.

Das Durchschnittsalter der Patienten mit Primärerkrankungen liegt bei 69 Jahren. Diese steigen in eine Primärtherapie ein, auf die eine systemische Behandlung – in der Regel eine Hormontherapie – folgt, die etwa zwei bis fünf Jahre dauert. Diese Hormontherapie führt zu bestimmten Organschäden, auf die ich nicht näher eingehen will. Die meisten Patienten in diesem Alter sind mit Multimorbidität und verschiedenen Medikamentensituationen belastet.

Als Second Line für die systemische Behandlung kam vor acht Jahren erstmals eine bei Prostatakarzinomen wirksame, von den systemischen Therapeuten mit großem Hallo begrüßte Chemotherapie. Damit arbeiten wir jetzt. Seit sechs bis acht Jahren haben wir also die Möglichkeit einer Second-Line-Therapie. Das macht den Patienten nicht besser, sondern das macht ihn schlechter. Er ist schwerst belastet. Ich kann mir schwer vorstellen, dass ich bei einer Docetaxel-Retherapie zwischen Docetaxel und Cabazitaxel zu wählen habe, sondern ich wähle in dieser Situation immer das weniger toxische Medikament.

Ohne in eine Vorwurfshaltung gegenüber Kollegen zu gehen – verschiedene Umstände führen dazu – , muss ich sagen: Dass als systemische Therapie eine Chemotherapie gewählt wird, geschieht nicht immer zum Nutzen des Patienten, sondern die Belastung des Patienten wird aus ganz anderen Zielvorstellungen heraus in Kauf genommen. Da spielen Mindestmengen und viele andere Dinge eine Rolle, auf die ich hier nicht eingehen will.

Fest steht, dass der belastete Patient nicht der ideale Patient für eine solche Docetaxel-Re-Behandlung ist, sondern dass man für diese das am wenigsten toxische Medikament auswählen muss. Das scheint mir nach Vergleich der vorliegenden Daten nicht das Cabazitaxel zu sein, auch nicht das Docetaxel, also keine Chemotherapie, sondern eine weniger belastende Hormonbehandlung.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Weißbach. – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Vielleicht kurz dazu, wie es sich unter klinischem Gesichtspunkt heute darstellt: Wenn wir einen Patienten nach Docetaxel-Behandlung im Rezidiv, in Refraktärität oder unter nicht akzeptablen Kontraindikationen haben, so gibt es drei Therapiemöglichkeiten: Das ist Abirateron, das ist Cabazitaxel oder das, was wir Best Supportive Care nennen würden.

Wir haben das ganz intensiv in der S3-Leitlinien-Gruppe im letzten Herbst diskutiert. Da wurde genauso wie auch hier über die Optionen für die Vergleichstherapie diskutiert.

In den Studien zu den beiden neuen Medikamenten Cabazitaxel und Abirateron hat man sich zum einen für Placebo vs. Abirateron und zum anderen für Mitoxantron vs. Cabazitaxel entschieden. Für Mitoxantron gibt es genau wie für Placebo, aber auch für die Docetaxel-Retherapie keinen Überlebenszeitvorteil. Deswegen war die Idee, auch in der S3-Leitlinien-Gruppe, dass die Docetaxel-Retherapie, aber auch Mitoxantron nicht besser als Best Supportive Care sind. Diesen Diskussionstand haben wir heute. Ich glaube also nicht, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie die Docetaxel-Retherapie ist. So haben wir es auch in der S3-Leitlinie dazu geschrieben. Es gibt für diese Gruppe von Patienten eben Abirateron, Cabazitaxel oder Best Supportive Care. Das ist auch mehrheitlich in der Gruppe – es waren über fünfzig Kollegen beteiligt – so entschieden worden. Deswegen haben wir uns auch schriftlich entsprechend geäußert. Unter klinischen Gesichtspunkten ist Docetaxel-Retherapie – ich weiß nicht, wo es herkommt – kein adäquater Vergleich.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Sie haben geschildert, dass wir in der heutigen Situation mehr Auswahl haben – d'accord. In der Cabazitaxel-Studie hatten 15 Prozent einen Rechallenge von Docetaxel. Die europäische Leitlinie empfiehlt es noch; andere empfehlen es noch. Auf dem ASCO 2010 ist noch einmal eine Studie aus Deutschland von Herrn Heidenreich mit Docetaxel-Retherapie vorgestellt worden.

Die Frage ist also: Was hätte der Patient zu dem Zeitpunkt, als wir noch nicht die Zulassungssituation hatten, die wir heute haben, bekommen, und welche Daten gibt es da? Hier liegt das Problem. Dass wir vielleicht in einer anderen Situation sind, wenn wir eines Tages das Cabazitaxel bewertet haben, ist unbestritten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Das ist auch in der Vorversion der S3-Leitlinie intensiv diskutiert worden. Und da ich das federführend geschrieben habe, kenne ich die Diskussion gut.

Wir haben auch über diese Optionen gesprochen. Wenn man sich hier die Zulassungssituation von Medikamenten anschaut, kommt grundsätzlich Docetaxel normal in Frage. Zugelassen in Deutschland ist in der Situation Mitoxantron. Zugelassen ist Estramustin, in Form von Estracyt<sup>®</sup> in der Situation.

Bei der Befragung der Kollegen, bevor wir das konsensmäßig entschieden haben, ergab sich ein extrem buntes Bild, wie man sich verhält. Das liegt zum einen daran, dass in der Zulassungsstudie, die damals zur Zulassung geführt hat, Docetaxel über maximal zehn Zyklen gegeben wurde. Das sind, wenn es zeitgerecht gegeben wird, 30 Wochen. Zu dem Zeitpunkt sind nicht mehr viele Patienten übrig. Das heißt, ich behaupte, dass diejenigen, die Docetaxel wieder geben, nicht die zehn Zyklen ausgenutzt haben, wie es in der Zulassungsstudie vorgesehen war, sondern vorher, aus welchen Gründen auch immer, aufgehört haben und dann noch einmal damit angefangen haben. Da kommt ein ganz buntes Kollektiv von Patienten heraus.

Befragungen bei unseren Kollegen – das ist völlig unwissenschaftlich – ergaben, dass maximal 25 Prozent mit Docetaxel behandeln. Es gibt weiterhin eine Gruppe, die Estramustin gibt. Es gibt Kollegen, die nur auf Steroide schwören. Es gibt auch Kollegen, die mit Mitoxantron groß geworden sind und das vorziehen würden, weil es, wie wir wissen, Symptomerleichterungen mit sich bringt, gerade bei Knochenschmerzen. – Es gibt also kein einheitliches Bild.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Wörmann, was hat das denn jetzt für eine Bedeutung für den Vergleich, den wir hier zu Abirateronacetat ziehen? Sie meinen also, wir hätten die Vergleichstherapie falsch gewählt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich glaube, Vergleichstherapie ist allein Best Supportive Care.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Und dann hätten Sie was, bezogen auf das Produkt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Best Supportive Care ist ein Topf, der für die Studiengruppe vorgesehen ist.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Und dann hätten Sie einen Zusatznutzen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ja, nach der Studie gab es dieses vs. Placebo plus Best Supportive Care. Ganz konkret ist gemacht worden: Abirateron plus 10 Milligramm Prednison gegen Best Supportive Care plus 10 Milligramm Prednison. Bei beiden gab es einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. Ich bin Jurist. Deswegen muss ich das so laienhaft fragen. – Weitere Wortmeldungen von unserer Seite? – Bitte schön.

**Herr Stratmann:**

Ich habe das Problem, dass wir bei den Patienten, um die es hier geht – die Diskussion, warum überhaupt das Rechallenge bei der Vergleichstherapie hereingekommen ist, hatten wir auch schon früher –, grundsätzlich eine vollkommen heterogene Situation bezüglich der Erkrankungen haben. Insofern müssten es eigentlich nicht nur zwei mögliche Vergleichstherapien, sondern mindestens vier oder fünf sein, wo wir aber die Evidenz nicht haben bzw. das nicht genau spezifizieren können.

Es gibt bei Prostatakrebs keine vernünftige Rezeptormessung, weder am Anfang noch im fortgeschrittenen Stadium. Man weiß nicht, wie die Rezeptoren in der jeweiligen Situation bei dem Patienten gerade laufen, ob die Androgenrezeptoren so oder so herum gesteuert werden, ob die Östrogenrezeptoren enthalten sind, ob sie überhaupt noch eine Rolle spielen oder so vor sich hin proliferieren.

Insofern ist die Frage – das Argument kommt dann gleich in der Nutzenbewertung noch einmal –, was eigentlich wem nützt, nur vernünftig zur beurteilen, wenn man diese Gruppen kennen würde. Wir kennen sie aber nicht.

Insofern ist die ganze Diskussion über die Frage der Nutzenbewertung von Abirateron schwierig. Im Vergleich zum Placebo ist es eine Innovation, wunderbar. Diesen Vergleich trage ich auch mit. Ich bin in dem Sinne auch ein absoluter Fan von Hormonblockade. Das ist höchst effektiv, auch wenn Professor Weißbach ganz richtig sagt: Das Zeug ist total schädlich, macht Organe kaputt, und eventuell kommen hinterher noch schlimmere Krankheiten heraus.

Aber ich werde nicht von vornherein diese Frage, ob man nicht eventuell – vielleicht auch mit einer geringeren Dosis – noch irgendeine Sorte von Chemotherapie als Vergleichstherapie heranziehen kann, nur deshalb ablehnen, weil beim Prostatakarzinom so schlecht geforscht bzw. gemessen wird. Auch in der Studie selber ist nicht vernünftig gemessen worden. Ich habe dazu gleich noch eine Reihe von Fragen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Weißbach.

**Herr Prof. Dr. Weißbach (DVPZ/Berufsverband der Deutschen Urologen):**

Das ist richtig. Ich stimme Ihnen zu. Wir haben eine Blitzumfrage in der Deutschen Gesellschaft für Urologie gemacht und haben gefragt, wie Herr Wörmann kurz ausgeführt hat: Welche Möglichkeiten der Therapie nutzt ihr nach Docetaxel?

10 Prozent haben Ketoconazol gegeben. Sie gehen also in den Off-Label-Use-Bereich hinein. Das löst bei mir schon Betroffenheit aus, auch wenn man Ketoconazol als Nebensubstanz gar nicht registrieren kann, das also nicht zum Regress führt. In der Hand des Onkologen oder des Urologen ist es jedoch eine – ich will es vorsichtig sagen – bewährte Alternative.

Bitte verstehen Sie mich nicht falsch: Hormontherapie gehört zum Standard unserer Behandlung. Wir müssen nur auch die Nebenwirkungen respektieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Herr Vogel.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Wir schließen uns dem Kommentar von Herrn Stratmann durchaus an, dass das Prostatakarzinom eine sehr komplexe Erkrankung ist. Ich stimme Ihnen zu, dass sicherlich noch weiterer Forschungsbedarf besteht, um sinnvolle Biomarker, die uns erlauben, den Patienten prädiktiv einer personalisierten Medizin zuzuführen, zu identifizieren, oder auch, um den Verlauf der Erkrankung unter einer jeweiligen Therapie entsprechend gut beurteilen zu können.

Auf der anderen Seite sind wir heute hier, um die Nutzenbewertung von Abirateronacetat auf Basis der bestverfügbaren Evidenz durchzuführen. Das darf man bei der Riesenaufgabe, die Sie hier zu Recht anstoßen, nicht vergessen. Heute zumindest sollten wir zurückfinden und uns auf der Basis der verfügbaren Daten darüber unterhalten, welchen Hinweisbeleg es dafür gibt, dass Abirateronacetat zu einer deutlichen Verbesserung in der Patientenversorgung führt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Steiner.

**Frau Dr. Steiner:**

Die Frage richtet sich an Professor Weißbach oder Professor Wörmann. Sie haben ja das uneinheitliche Bild bei der Second-Line-Therapie beschrieben. Die Frage wäre: Nach welchen Kriterien würden Sie eine Docetaxel-Retherapie bei einzelnen Patienten anlegen, wenn Sie sich in die Zeit zurückversetzen, als es noch nicht die Möglichkeit gab, Abirateronacetat oder Cabazitaxel zu verwenden?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich kann das vielleicht so beantworten: Wir haben uns in der Erstversion der S3-Leitlinie, die zu der Zeit publiziert und diskutiert wurde, bevor die jetzigen Medikamente da waren, an erster Stelle für Steroide ausgesprochen, und zwar unter dem Gesichtspunkt, dass Steroide bei fast 50 Prozent der Patienten einen PSA-Rückgang machen, dass für die Patienten das am meisten belastende Symptom – die Schmerzen aufgrund der Knochenmetastasen – damit positiv beeinflusst wird und es von den Nebenwirkungen ein tolerables Medikament ist. Wir haben zu dem Zeitpunkt überhaupt nicht über Indikationen für weitere Chemotherapien diskutiert, auch weil das Bild so bunt ist, dass man das in einer Leitlinie nicht unterbringen kann.

Jetzt können Sie nach meiner privaten Meinung fragen. Es ist ein ganz buntes Bild. Docetaxel ist ein wirksames Medikament. Es gibt eine Gruppe an Patienten – die können wir nicht vorhersehen –, die unter Polyneuropathie leiden, sodass sie nicht mehr laufen können. Es gibt eine Gruppe an Patienten, die Thrombozytopenien haben. Wenn ein Patient vorher eine Knochenmarkschädigung aufgrund von Metastasen und schon niedrige Thrombozyten hat, dann kommt er auch nicht mehr infrage.

Ich glaube, dass das Bild so bunt wird. Da es nicht in Studien evaluiert ist, möchte ich mich da nicht aus dem Fenster hängen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“? – Herr Sievert.

**Herr Sievert (Sanofi-Aventis):**

Da wir ja sehr viele Jahre an Docetaxel geforscht haben, vielleicht noch ein Kommentar zum Thema Rechallenge aus unserer Sicht.

Auch ich bin bezüglich Docetaxel-Rechallenge der Meinung, dass erstens die Gruppe nicht klar definiert ist. Es ist in all den Jahren nicht gelungen klar zu definieren, welche Gruppe das wirklich ist. Das ist, glaube ich, das Grundproblem unserer heutigen Diskussion. Wir wissen es nicht bzw. können nicht aus dem Stand sagen, welche Patienten das sind.

Zweitens geht es um das Thema: Wann ist der richtige Punkt, Docetaxel nicht mehr zu geben? Die Antwort auf diese Frage hat sich durch die neuen Therapieoptionen geändert. Bislang hatte ich ein wirksames Medikament. Das hat gewirkt, hatte Nebenwirkungen. Ich habe den Patienten so behandelt, dass der Ausgleich zwischen Wirkung und Nebenwirkung so war, dass ich als Arzt und der Patient als Patient es vertreten konnte.

Jetzt habe ich weitere Substanzen, die andere Nebenwirkungsprofile haben, und ich muss anhand anderer Kriterien entscheiden, ob ich diese Therapie beende oder nicht. Das war in der Studie natürlich nicht abzubilden.

Man muss aber auch sagen: In beiden Substanzstudien, die gelaufen sind, hatten wir die Situation, dass es danach keine überlebensverlängernde Therapie mehr gab. Das heißt, wäre Docetaxel noch wirksam gewesen, dann hätten Patienten, die eingeschlossen wurden, eine aktive Therapie beenden müssen, um in diese Studie hineinzukommen und hätten dann mit einer 50-prozentigen Wahrscheinlichkeit Placebo bekommen. Dass medizinisch so vorgegangen wird, kann ich mir nicht vorstellen.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Ich würde gerne zu Punkt 3 übergehen:

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- Best-Supportive-Care-Population
- Docetaxel-Retherapie-Population

Herr Stratmann, ich glaube, Sie hatten dazu noch Fragebedarf. – Nein? Eben hatten Sie gesagt, Sie wollten noch weitere Fragen stellen.

(Herr Stratmann: In Bezug auf die Studie selber!)

Dann Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Ich habe eine Frage zum Ausmaß des Zusatznutzens. Ungefähr 50 Prozent der Patienten in dieser Studie hatten Schmerzen, obwohl 90 Prozent Knochenmetastasen hatten und es den Ärzten freistand – es war ja eine Best-Supportive-Care-Gruppe –, Schmerzmedikamente zu geben. Sie waren auch nicht verblindet. Die Bisphosphonattherapie ist von 4 Prozent auf fast 50 Prozent angestiegen und war auch nicht festgelegt. Insofern stellt sich für mich die Frage, ob man eigentlich, auch wenn man **Abirateron** verblindet, noch zu vernünftigen Aussagen zu einem subjektiven Parameter wie Schmerz kommt.

Ich gehe davon aus, dass Bisphosphonate ein wirksames Mittel bei Knochenmetastasen sind. Wenn man das aber nicht standardisiert, sagt die Patientenzahl – es war ja ungefähr vergleichbar in der Studie, wie viele Patienten Bisphosphonate eingenommen haben und wie viele nicht – nichts aus über die Dauer, die Anzahl, die Indikation usw.

Meine Frage ist – da stimme ich durchaus mit der FDA überein –: Ist dieser Parameter, der sicherlich klinisch relevant ist, auch belastbar?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wer will darauf antworten? – Herr Vogel.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Das ist natürlich ein guter Einwand. Ich will das am Beispiel des Schmerzes deutlich machen. Die Zeit bis zur Schmerzprogression oder auch das Kriterium der Schmerzlinderung waren per Definition von der Operationalisierung her nicht nur an die Linderung der Schmerzen gemäß der Scores 0 bis 10 in der Schmerzskala geknüpft, sondern auch am Schmerzmittelverbrauch. Das heißt, der Verbrauch der Schmerzmittel wurde analog der WHO-Skala gemessen: keine Schmerzmittel bis zur Stufe 3, stark wirksame Opioide. Eine Schmerzlinderung zählte nur dann, wenn der Patient in dem betreffenden Zeitraum eine signifikante und klinische relevante Schmerzreduktion um mehr als 30 Prozent erreichen konnte und gleichzeitig der Bedarf an Schmerzmedikation nicht gestiegen ist. Das Gleiche gilt auch für die Zeit bis zur Schmerzprogression.

**Frau Dr. Grell:**

Wir wissen aber aus Schmerzstudien, dass die Placebo-Rate bei Schmerzen, auch bei schweren Schmerzen, extrem hoch ist. Insofern kommen wir aus dem Problem der nicht verblindeten, nicht strukturierten Schmerztherapie hier schwer raus, es sei denn, Sie helfen mir in dieser Frage.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Dem Argument kann ich jetzt nicht ganz folgen. Wir haben natürlich den Placebo-Arm; den müssen wir auch sehen. Ich darf darauf verweisen, dass auch Prednison selbst gute palliative Eigenschaften hat. Dennoch sehen wir eine fast doppelt so hohe Ansprechrate auf Schmerz. Wir sehen auch eine bessere analgetische Wirkung bei Patienten, die eine Schmerzlinderung erfahren, die im Übrigen durchaus die Potenz von stark wirksamen Opioiden hat.

Die Patienten, die zu Beginn der Studie einen relevanten klinischen Schmerz hatten, hatten im Median einen Wert von sechs. Das ist nach der Fachgesellschaft für Anästhesiologie als „starker Schmerz“ zu klassifizieren. Diese Patienten erreichten unter Gabe von Abirateronacetat im dritten Zyklus einen Wert von zwei. Das ist eine sehr deutliche Reduktion der Schmerzen, die ich in anderen Schmerzstudien so noch nicht gesehen habe.

**Frau Dr. Grell:**

Es ist unbestritten, dass die Ergebnisse so sind. Die Frage ist aber: Wie belastbar ist der subjektive Score von Schmerzen und Verbrauch von Schmerzmitteln, wenn die Schmerzmedikation nicht strukturiert, wie es für Best Supportive Care typisch ist, und nicht verblindet ist?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Vielleicht erläutern Sie einmal – –

**Frau Dr. Grell:**

Ich rede von der Verblindung von Abirateron.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Das verstehe ich. Ich verstehe auch Ihren Ansatz, dass das methodisch noch besser gefasst werden kann. Es war ja dem Arzt überlassen, welche Schmerzmedikation er wann bei welchem Patienten einsetzt. Insofern findet schon eine Standardisierung im Rahmen der Studie statt; denn jeder analgetische Verbrauch wurde klassifiziert, und zwar von „keine Schmerzmedikation“ bis hin zur WHO-Stufe 3 „stark wirksame Opioide“. Das wurde auch entsprechend dokumentiert und erfasst. Von daher findet durchaus eine standardisierte Bewertung der Reduktion der Schmerzen statt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Stratmann.

**Herr Stratmann:**

Meine erste Frage zielt auf die neuroendokrine Entartung. Haben Sie CgA oder ähnliche Marker wie zum Beispiel NSE gemessen? Wir haben den Eindruck, dass die Möglichkeit, dass sich das Karzinom in

Richtung neuroendokrin weiter ausdifferenziert, hier gegeben ist bzw. die Wahrscheinlichkeit zunimmt. Das ist zumindest die subjektive Sicht von Männern, die dieses Problem haben.

Meine zweite Frage bezieht sich auf die zirkulierenden Tumorzellen, die in der Studie als Parameter gewählt wurden. Haben Sie den Eindruck, dass das jetzt quasi ein valider, neuer Marker ist, mit dem man das Metastasierungs-geschehen gut beobachten könnte? Wenn dem so wäre, würden wir uns sehr freuen, wenn das demnächst generell in die Regelversorgung übernommen würde.

Dritte Frage zum Luteinisierenden Hormon: Das LH wird ja unter Hormonblockade zunächst ansteigen. Es ist auch hier relativ hoch. Im Kontext dieser LH-Erhöhung kann man zwar sagen, dass das Testosteron durch den CYP17-Hemmer gut unterdrückt wird. Aber es gibt ja parallel dazu das Phänomen, dass in all diesen Studien auch bei Placebogabe das LHRH ständig gegeben wird. Die Frage ist: Mit welcher Begründung? Hängt das damit zusammen, dass man das LH herunterdrücken will, oder welchen Grund gibt es dafür?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Ich will Ihre Fragen der Reihe nach abarbeiten.

Die neuroendokrine Differenzierung ist sicherlich ein wichtiger Punkt. Wir wissen in der Tat, dass diese Karzinome nicht so gut auf hormontherapeutische Ansätze ansprechen. Voraussetzung für den Eingang dieser Therapie in die Studie war, dass die Patienten, histologisch gesichert, ein Adenokarzinom hatten. Natürlich wird bei den allermeisten Patienten zur Zeit der Erstdiagnose, das heißt viele Jahre vor Beginn der Therapie, eine Biopsie gemacht. Aber im Rahmen der Protokollentwicklung ist es ja nicht ganz univasi, dann noch einmal eine Knochenmetastase zu biopsieren, um die Histologie erneut zu bestätigen, sodass als ausreichend gesichert angesehen wurde, dass man sich mit Patienten mit Adenokarzinom beschäftigte.

Als Biomarker haben Sie die CTCs erwähnt, die durchaus bei uns als accompanying diagnostics mitgelaufen sind. Die Daten werten wir aus. Erste Daten haben gezeigt, dass CTCs in diesem Erkrankungsstadium möglicherweise einen besseren prädiktiven Marker darstellen als PSA.

Hinsichtlich des LH-Phänomens haben Sie richtigerweise darauf hingewiesen, dass im Rahmen unserer Studie, aber auch anderer Studien in diesem Bereich, gefordert war, dass LHRH-Analoga weitergeführt werden, eben um einen standardisierten Effekt festlegen zu können, oder aber die Männer operativ kastriert waren. Es ist zu klären, inwieweit es ein tatsächliches Sicherheitsrisiko darstellt, wenn man das LHRH nicht fortführt.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ganz kurz eine Antwort zu den neuroendokrinen Tumoren. Die Zahl der Diagnosen neuroendokriner Tumore nimmt zu. Das ist aber nicht allein ein Prostataproblem; dieses Phänomen ist auch beim Rektumkarzinom und beim kolorektalen Karzinom zu beobachten. Wir diskutieren zurzeit darüber, ob es sich hierbei um einen Schulungseffekt bei den Pathologen oder um eine wirklich relevante Zunahme an Tumorerkrankungen handelt. Ich glaube, das ist eine Entität, die getrennt betrachtet werden muss.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Ich möchte noch einmal auf das zurückkommen, was Herr Professor Weißbach gesagt hat. Wir haben ja, wie immer in Studien, eine sehr artifizielle Gruppe. Das ist in Studien einfach notwendig. Die Patienten für eine Second-/Third-Line-Therapie sind jung, sie sind fit, wenige weisen einen ECOG der Klasse 2 auf.

Meine Frage zielt auf Nebenwirkungen oder Schäden. Die Ausweitung von Ödemen würde mich bei einer so schweren Erkrankung erst einmal nicht so wahnsinnig beunruhigen, auch wenn eine Differenz

von 8 Prozent beachtlich sind. Mich beunruhigt das vielmehr im Zusammenhang mit einer älteren Klientel, die vorgeschädigt ist, und den Signalen wie QT-Verlängerungen usw., die wir im kardiologischen Bereich einfach konstatieren müssen. Wie sicher kann ich eigentlich sein, dass die Erhebungen zu Ödemen Mineralokortikoidwirkungen und nicht Herzinsuffizienz sind?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

An wen haben Sie die Frage gestellt: an Professor Weißbach?

**Frau Dr. Grell:**

Nicht direkt. Aber ich freue mich immer, wenn Professor Weißbach mir antwortet.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Ich glaube, das ist in der Tat klinisch schwer zu entscheiden. Grundsätzlich – darauf möchte ich hinweisen – haben Sie durchaus recht. Entsprechende Warnhinweise finden sich auch in der Fachinformation zu Abirateronacetat, nämlich dass für Patienten mit einer schweren kardialen Vorschädigung keine gesicherten Daten vorliegen und die Anwendung entsprechend vorsichtig erfolgen sollte.

Der Kliniker muss es aus meiner persönlichen Sicht vom Verlauf abhängig machen. Er muss bei einem Patienten, von dem er weiß, dass eine Herzerkrankung vorliegt, sicherstellen, dass zuvor eine entsprechende Untersuchung in Form eines Herzechos und/oder EKG vorgenommen wird, um das Ausmaß dieser Erkrankung noch einmal konkret zu quantifizieren. Er muss sich zunächst ein klinisches Bild machen, ob bereits jetzt kardial bedingte Ödeme vorliegen. Wenn dann die Therapie unter Abirateronacetat beginnt, sind, gemäß der Fachinformation, in den ersten drei Monaten zwei wöchentliche Visiten vorgesehen, die entsprechende Kontrollen ermöglichen. Das muss man klinisch, glaube ich, vom Verlauf abhängig machen.

**Frau Dr. Grell:**

Meine Frage zielte aber mehr auf die Differenzierung innerhalb der Studie.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

In der Studie waren aufgrund der Einschlusskriterien Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzerkrankung des Stadiums NYHA III und IV per se ausgeschlossen.

**Frau Dr. Grell:**

Das schließt nicht aus, dass ein Medikament zu NYHA III bzw. IV führt. Ödeme sind ja das erste Signal. Man kann sich hier in der Sicherheit wiegen, das sei eine reine mineralokortikoide Wirkung, daher müsse man dem gar nicht nachgehen.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Entschuldigung, ich hatte Sie zum Teil missverstanden. Zu dem Potenzial von **Abirateronacetat**, zum Beispiel auf die Erregungsleitung des Herzens Einfluss zu nehmen, gibt es eine Phase-2-Studie, die zeigt, dass es keine QT-Verlängerung und keinen Einfluss auf das EKG gibt. Somit sind wir relativ sicher, dass es hinsichtlich des Sicherheitsprofils diesbezüglich keine Bedenken gibt.

Im Rahmen der Cougar-301-Zulassungsstudie gab es unter dem Endpunkt Cardiac Disorders – das war ein aus verschiedenen Endpunkten kombinierter Endpunkt – ein leichtes Überwiegen bei Abirateronacetat, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Gibt es weitere Fragen zum Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“? – Bitte schön,  
**Frau Rudolph.**

**Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):**

Es sind noch zwei Punkte offen, zu denen wir gerne Stellung nehmen würden. Das betrifft zum einen das Thema „FACT-P“ – Lebensqualität –, und zum anderen das Thema „Beleg des Zusatznutzens“. Dazu möchte ich jetzt gerne wieder an die Kollegen übergeben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Gut. – Herr Vogel.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Gestatten Sie mir, zunächst noch kurz etwas zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität auszuführen.

Mit der Cougar-301-Studie wurden Daten für verschiedene Endpunkte dieser Kategorie vorgelegt. Das IQWiG hat den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“ in die Ausmaßkategorie „beträchtlich“ eingeordnet, den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ jedoch der Ausmaßkategorie „gering“ zugeordnet und die Daten zum Endpunkt „Fatigue“ nicht anerkannt.

Das IQWiG hat die Daten zum Endpunkt „Fatigue“ aufgrund einer nicht ausreichend definierten Operationalisierung des Endpunktes nicht anerkannt. Wir haben die angefragte Information in der schriftlichen Stellungnahme bereits ausführlich nachgeliefert und beanspruchen einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt „Fatigue“. Zusätzlich zu den bereits gelieferten Informationen haben wir, wie übrigens für alle patientenrelevanten Endpunkte, für alle Patienten, ungeachtet irgendwelcher Schwellenwerte, eine ITT-Analyse und eine Interaktionsanalyse durchführen lassen, die wir Ihnen leider bis zum Ablauf der Frist zur Abgabe der schriftlichen Stellungnahme nicht mehr zustellen konnten, Ihnen aber heute mitgebracht haben. Hier zeigte sich eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der „Fatigue“ bei 41 Prozent der Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, nämlich bei 323 von 786 Patienten, dagegen nur bei 28 Prozent der mit Placebo behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant. Die daraufhin durchgeführte Interaktionsanalyse, um einen effektmodifizierenden Einfluss durch den gewählten Cut-off von 5 auszuschließen, zeigte keinen Anhaltspunkt für eine relevante Interaktion.

Zum Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ möchten wir uns ebenfalls ausführlich äußern. Janssen-Cilag hat aufgrund der vom IQWiG vorgenommenen Kategorisierung des Endpunktes in ein „nicht schwerwiegendes Symptom“ eine Post-hoc-Analyse durchführen lassen, um den medianen Schmerz zum Zeitpunkt des Schmerzprogresses zu bestimmen. Auch hierzu haben wir Ihnen einen entsprechenden Bericht mitgebracht. Der mediane Wert, welcher auf einer Skala von 0 bis 10 auf die Frage nach den schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden angegeben wurde, betrug für die Patienten mit einem Schmerzprogress zum Zeitpunkt des Progresses 6.

Hierzu ist festzuhalten, dass nach der aktuellen S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie die numerische Skala von 0 bis 10, die wir hier verwandt haben, die insgesamt besten Ergebnisse bei der Schmerzerfassung liefert. Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie definiert in ihrer aktuellen Leitlinie eine Schmerzintensität als gering, mittel oder hoch. Wir haben eben schon besprochen, dass der Wert „hoch“ definiert ist als  $\geq 50$  Prozent der maximal vorstellbaren Schmerzen, die in der numerischen Skala angegeben werden. Das entspricht im Rahmen COU-AA-301-Studie einem Wert von 5. Damit ist der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ als schwerwiegendes Symptom im Sinne der IQWiG-Terminologie zu kategorisieren und der medizinische Zusatznutzen für diesen Endpunkt als beträchtlich einzustufen.

Auch zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ würde ich gerne noch etwas ausführlicher werden. Zum einen sieht das IQWiG die Resultate des FACT-P-Fragebogens, Version 4, als nicht valide und zuverlässig und sieht in der Konsequenz die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar an. Ein Zusatznutzen für Abirateronacetat ist deshalb für diesen Endpunkt nicht belegt. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir ausführlich dargelegt, dass es sich beim FACT-P-Fragebogen, Version 4, durchaus um einen validierten Fragebogen handelt. Wir fordern daher die Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität der Cougar-301-Studie.

Das IQWiG stellt in diesem Zusammenhang unter anderem fest:

Darüber hinaus beruht die seitens des pU dargestellte Responderanalyse auf der Auswertung einer Subgruppe (Patienten mit einem Gesamtscore von  $\leq 122$  zu Beginn der Studienbehandlung). Der pU begründet die Beschränkung der Analyse auf die Subgruppe sowie den Trennwert für die Definition der Subgruppe nicht.

In der Konsequenz wertet das IQWiG die verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität durch **Abirateronacetat** als nicht belegt. Hierzu haben wir bereits ausführlich Stellung genommen. Ergänzend möchte ich Ihnen hierzu heute weitere Daten zur Verfügung stellen.

Aufgrund der Vorbehalte des IQWiG haben wir auch hier eine Analyse der FACT-P-Werte für die ITT-Population, also für die gesamte Studienpopulation, durchgeführt, das heißt unabhängig davon, ob die Patienten einen Wert größer oder kleiner als 122 auf der Skala des FACT-P-Gesamtscores zu Beginn der Studie hatten. Auch hier zeigte sich unter **Abirateronacetat** bei 335 der 754 Patienten – das sind 44 Prozent – eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu 27 Prozent des Placebo-Arms. Auch dieser Unterschied ist statistisch hochsignifikant. Auch hier führten wir eine Interaktionsanalyse durch, um einen effektmodifizierenden Einfluss auszuschließen. Auch diese Interaktionsanalyse zeigt keine relevante Interaktion.

Ich denke, wir haben eindrücklich gezeigt, dass die FACT-P-Daten der Cougar-301-Studie nicht nur valide, sondern auch sehr beeindruckend sind. Häufig wird in onkologischen Studien der Endpunkt „Lebensqualität“ nicht adäquat erfasst. Unter Berücksichtigung der vom IQWiG vorgeschlagenen Methodik ist das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt „Lebensqualität“ in die Kategorie „erheblich“ einzuordnen.

Zusammenfassend werden folgende positive Effekte für die Best-Supportive-Care-Population verbucht: ein erheblicher Zusatznutzen für die Endpunkte „Mortalität“ und „Lebensqualität“ sowie jeweils ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Endpunkte „Zeit bis zur Schmerzprogression“, „Fatigue“, „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“. Dementgegen sind aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils von **Abirateronacetat** keine negativen Effekte vom IQWiG verbucht worden, was an sich schon für ein Onkologikum ein sehr positives Ergebnis darstellt.

Gesamthaft ergibt sich für die Best-Supportive-Care-Population ein erheblicher Zusatznutzen von **Abirateronacetat/Prednison/Best Supportive Care gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Die Daten, die Sie jetzt noch nachreichen wollen, haben Sie nicht in das Dossier hineinbringen können, oder?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Ja. Wir hatten zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers die Daten zum patientenrelevanten Outcome lediglich in Abstract-Form vorliegen. Dazu kam, dass wir auch nicht genau wussten, welche Anforderung das IQWiG an die Daten stellt. Aufgrund der kurzen Zeit bis zur Abgabe der schriftlichen Stellungnahme haben wir es einfach nicht schneller geschafft.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Aber Sie wissen, dass wir schnell entscheiden müssen?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Ja, das nehmen wir zur Kenntnis.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Gut. – Gibt es noch weitere Fragen zu „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“? – Herr Stratmann.

**Herr Stratmann:**

Ich möchte jetzt einmal gegen den allgemeinen Zusatznutzen, der ja in der Cougar-301-Studie nachgewiesen worden ist, aus Sicht des statistischen Durchschnittspatienten argumentieren. Bezogen auf diese Population gibt es einen Nutzen. Toll, sie haben eine Überlebenszeit von knapp vier Monaten. Angesichts dessen bin ich voll für Abirateron.

Die Szene selber ist so – das versteht sich -, dass natürlich alle Abirateron haben wollen. Das entsprechende Medikament wurde im Gegensatz zu Jevtana<sup>®</sup> ja auch zugelassen. Der Schrecken vor der Chemotherapie – das ist ja alles bekannt.

Gleichwohl liegen mittlerweile Erfahrungen mit Abirateron vor. Aus der Szene, die ich so kenne, ist mir bekannt, dass man nicht einheitlich der Auffassung ist, dass Abirateron nutzt. Man könnte sogar sagen: Es ist eher so, dass es eher weniger nutzt. Nach Erfahrungen von verschiedensten Seiten, beispielsweise aus diversen Foren – vor allen Dingen geht es da um Erfahrungen in den USA; dort ist Abirateron schon etwas länger im Einsatz –, profitiert circa ein Drittel gewaltig.

Wenn man die Kategorisierung „erheblich“ nimmt, besteht also ein erheblicher Nutzen bei circa einem Drittel derjenigen, die das Mittel bisher bekommen haben, alldieweil sie nicht nur jetzt eine Remission haben, sondern offenbar auch langfristig davon profitieren. Ich persönlich kenne Männer, die im dritten Jahr Abirateron erhalten. Von Studienteilnehmern wird berichtet, dass sie jetzt bereits im fünften Jahr sind. Das muss man sich wohl so vorstellen – ich stelle es mir jedenfalls so vor –, dass in den Tumoren die Androgensteuerung noch weitgehend vorhanden ist und man mit einer tiefgehenden Hemmung oder Blockade wirklich etwas erreicht.

Aber ein weiteres Drittel profitiert nicht nur gar nicht, sondern es geht sofort in den Progress. Es ist einfach so – auch ich persönlich kannte ein paar Männer, die mittlerweile tot sind –, dass Abirateron bei einer erklecklichen Zahl von Patienten überhaupt nicht wirkt und der Progress einfach weiter durchmarschiert.

Dann gibt es uneinheitliche Berichte über ein Flare-Phänomen, dass auf der einen Seite ein Progress da ist – aber er bezieht sich bloß auf das PSA, es ist also kein radiologischer Progress –, und dass eventuell nach einer Weile, teilweise erst nach zwei Jahren, das PSA fällt. Also auch da wäre es eher positiv. Aber es ist ein interessantes Bild. Also der Surrogat-Parameter springt nicht an. Das haben wir auch bei Immuntherapien, dass sie hier eigentlich überhaupt nichts bewirken, aber mit Blick auf die gesamte Überlebenszeit doch ein Effekt da ist.

Ich möchte also einfach nur sagen: Generell ist klar – ich würde das voll unterstreichen –, dass wir das Abirateron brauchen. Dass ein Nutzen da ist, ist total klar. Aus Patientensicht wäre es völlig inakzeptabel, wie das englische NICE neulich entschieden hat, zu sagen: Das Mittel stellen wir nicht zur Verfügung, obwohl ein Nutzen besteht, weil uns also der Nutzen im Verhältnis zum Preis zu teuer erscheint. Das wäre natürlich eine Katastrophe. Gleichwohl muss man die klinische Situation von dem unterscheiden, was in der Studie herausgekommen ist.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wollen Sie das noch einmal kommentieren?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Ja. – Ich stimme Ihnen da völlig zu, Herr Stratmann. Wir sehen ja auch in der Zulassungsstudie, dass ein Teil der Patienten sehr gut anspricht und ein Teil der Patienten nicht. Wir würden uns sehr wünschen, dass wir a priori in der Lage wären, die Patienten besser zu identifizieren.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Professor Wörmann, Professor Weißbach, darf ich Sie noch einmal um Ihre klinische Einschätzung bitten? Ist Müdigkeit ein Kardinalsymptom des Prostatakarzinoms?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wer will als Erster? – Herr Weißbach.

**Herr Prof. Dr. Weißbach (DVPZ/Berufsverband der Deutschen Urologen):**

Ich habe zwar kein Prostatakarzinom, aber bin auch müde.

Müdigkeit ist erstens eine Folgeerscheinung des Alters – Alter macht müde –, zweitens der vorangegangenen Hormontherapie. Der Durchschnittspatient hat eine Fatigue, bedingt durch die Hormone, durch die Metastasen und drittens durch die Krankheit allgemein.

Ich fand es sehr interessant, Frau Grell, was Herr Stratmann gesagt hat, dass wir bei einem Drittel der Patienten nicht genau wissen, was wir mit ihnen machen. Ein Drittel spricht an. Ein Drittel wird progredient, messbar progredient, subjektiv progredient, und bei einem Drittel wissen wir nicht, ob wir die Therapie beenden können.

Wir behandeln sie in der Klinik nicht zwei Jahre, sondern wir beenden die Behandlung. Wir machen uns ein Assessment zunutze, das uns Herr Wörmann – er ist ja im Gegensatz zu vielen anderen Medizinern ein bescheidener Kollege – vermittelt hat. Das heißt, wir gehen nicht in die Lebensqualität hinein. Die Lebensqualität ist mit allen Nachteilen besetzt, die hier schon zum Ausdruck gebracht worden sind. Wir versuchen durch ein Assessment, den Patienten zu verifizieren, der erstens in die Behandlungen eingeht und zweitens etwas von der Behandlung hat.

Ich weiß nicht, ob das der Raum ist, wo man auch Zukunftsweisendes sagen kann. Aber ich glaube, dass wir bisher bei den Surrogatparametern – das zeigt dieses Beispiel von den 30 Prozent der Patienten – nicht gut aufgehoben sind. Auch mit der Lebensqualitätsmessung ist das so eine Sache. Wir brauchen noch zusätzliche Bewertungssysteme.

Und vielleicht, Herr Wörmann, gehen Sie aus Ihrer bestimmten Position einmal hinaus und versuchen schmackhaft zu machen, dass das Assessment ein Ausweg sein könnte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich fange mit der Fatigue an. Fatigue ist ein großes Problem bei den Patienten. Ich glaube, es gibt da drei Faktoren: Der erste ist die vorbestehende antihormonelle Therapie, die bei den meisten über Jahre, manchmal Jahrzehnte gegangen ist. Dieser massive Testosteronmangel ist extrem belastend. Insofern kommen sie mit Fatigue. Zweitens haben viele eine Anämie, eine Blutarmut. Und drittens die metastasierte Situation an sich: Wir sehen, dass die Patienten Gewicht abnehmen, also allgemein etwas runter sind.

Was der übergeordnete Gesichtspunkt ist, ist wohl ein Grundthema auch für die Nutzenbewertung in der Onkologie in dieser sehr palliativen Situation. Palliativ – ja, denn immerhin leben die Patienten im Durchschnitt noch ein bis anderthalb Jahre. Das ist in dieser Situation anders als beim Magen- oder Mammakarzinom.

Aus klinischer Sicht – darauf spielt Herr Weißbach ja an – würde ich die Lebenszeit nicht als höchstes Kriterium ansehen. Bei einem 75-jährigen, auch wenn er Lebensqualität hat, geht es darum, diese Lebensqualität zu erhalten bzw. wiederherzustellen, und die Symptome, die am meisten belasten – das sind oft Schmerzen –, zu lindern. Das wäre mein oberstes Ziel. Und wenn ich ein Medikament in der Hand hätte, das bei dem Patienten dazu führen würde, dass er nie wieder Knochenschmerzen hätte, dann wäre das für mich ein erheblicher Nutzen. So würde ich das bewerten.

Das zweite Ziel ist dann, dass er länger lebt. Das ist sehr individuell von dem Patienten abhängig. Manche Patienten sagen einem: Es ist nicht mein höchstes Ziel, noch länger zu leben. Wenn der Enkel aber gerade Erstkommunion hat, dann ist das ein Ziel.

Das dritte Thema ist bei diesen neuen Medikamenten der Kontext der Komorbidität. Das ist das, was Sie eben ansprachen. Die Komorbidität, zum Beispiel Herzinsuffizienz, wird hier durch die Medikamente verstärkt. Dazu muss man ein Muster finden.

Herr Weißbach spricht an, dass er in Zusammenarbeit mit Internisten und Urologen anfangen wird, zu schauen – Stichwort: Assessment –, wer für diese Medikamente geeignet ist. Da gehen wir nicht nach Alter oder bestimmten Symptomen vor, sondern beurteilen den Zustand. Wir beziehen also genau diese Faktoren ein, von denen ich eben sprach. Wie ist sein Zustand? Welche Symptome hat er? Welche Komorbidität bringt er mit? Dann fragen wir uns: Wie kann da jeweils das neue Medikament eingebaut werden?

Ich sehe, dass das schwierig in einer Nutzenbewertung ist, weil das ein deutlich komplexerer Algorithmus wäre als der, den Sie mit „Gesamtüberleben“ zur Verfügung haben. Das wäre aber patientengerechter.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Rudolph.

**Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):**

Wir würden gern noch einmal Stellung nehmen zum Thema „Beleg eines Zusatznutzens“.

**Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):**

Wir kommen zu einem etwas formaleren Aspekt zurück, nämlich zum Thema „Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“. Das haben wir bisher nicht diskutiert. Wir fordern in unserem Dossier und auch in der Stellungnahme die Anerkennung eines Belegs auf einen Zusatznutzen von Abirateronacetat für die Best-Supportive-Care-Population.

Ich möchte Ihnen gern darlegen, warum auch auf Basis der Cougar-301-Studie, also *einem* RCT, ein Nutzenbeleg abgeleitet werden kann: Die Cougar-301-Studie ist die größte Studie, die bisher im mCRPC durchgeführt wurde. Sie erfüllt unserer Meinung nach auch die Anforderungen des IQWiG bzw. der EMA, die an die Ableitung eines Nutzenbelegs aus nur einer RCT gestellt werden, und sie steht in Größe und Güte der PLATO-Studie in nichts nach. Ich möchte das kurz im Einzelnen begründen:

Die Cougar-301-Studie ist die größte randomisierte kontrollierte Studie in der Population des mCRPC. Sie umfasste 1.200 Patienten. Davon wurden fast 800 Patienten in einer zulassungskonformen Dosierung mit Abirateronacetat behandelt. Nur einmal zum Vergleich: Die Zulassungsstudie zu Docetaxel in der Erstlinie im Prostatakarzinom, die Tax-327-Studie, umfasste 1.006 Patienten. Aber nur 335, also ungefähr die Hälfte der Patienten, wurden mit der Testsubstanz Docetaxel in der zulassungskonformen Dosierung behandelt.

Der nächste Punkt ist – wir haben ihn auch in unserer schriftlichen Stellungnahme dargelegt –, dass das IQWiG in den *Allgemeinen Methoden*, Version 4.0, auf die Anforderungen der Europäischen Zulassungsbehörde verweist, damit im Ausnahmefall auch ein Nutzenbeleg auf Basis einer einzelnen Studie abgeleitet werden kann. Wir haben in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich dargestellt, dass die Anforderungen der EMA durch die Cougar-Studie allesamt erfüllt werden. Darüber hinaus haben wir durch die Vorlage einer Reanalyse in der schriftlichen Stellungnahme – getrennt für die beiden Populationen, also für die Best-Supportive-Care-Population und für die Docetaxel-Retherapie-Population – gezeigt, dass es keinen Zweifel an der Repräsentativität der Cougar-301-Studie für die Best-Supportive-Care-Population gibt.

Letzter Punkt: In der Nutzenbewertung zu Ticagrelor leitet das IQWiG auf Basis der „besonderen Güte und ausreichenden Größe der PLATO-Studie aus Daten Belege ab“. Die Größe der Studie sollte unserer Meinung nach nicht anhand der tatsächlich numerisch eingeschlossenen Patienten, die in der PLATO-Studie tatsächlich beachtlich war, bewertet werden, sondern zuallererst daran, ob die Fallzahlplanung ausreichend ist, um einen bestimmten Effekt zu zeigen.

Die Cougar-301-Studie steht der PLATO-Studie bezüglich Güte und Größe in nichts nach. Lassen Sie mich kurz erläutern, warum das so ist: Die Anzahl der Patienten, die in einer Studie zulassungskonform mit der zu prüfenden Substanz behandelt werden, könnte man rein theoretisch ins Verhältnis zur Zielpopulation in der Behandlungsrealität setzen, um zu prüfen, wie repräsentativ oder ausreichend die

Studiengröße für die Zielpopulation ist. Auch wenn dieser Vergleich nicht so sehr wissenschaftlich ist, gibt er immerhin einen Eindruck von der relativen Größe der Studie.

In der PLATO-Studie wurden laut IQWiG 4.725 Patienten entsprechend der IA/NSTEMI-Indikation zulassungskonform behandelt. In Deutschland ist die Zielpopulation für IA/NSTEMI circa 200.000 Patienten groß. Daraus folgt ein Verhältnis von 1:40. In der Cougar-301-Studie wurden knapp 800 Patienten zulassungskonform mit Abirateronacetat behandelt. Die Zielpopulation für Abirateronacetat ist circa 7.000 Patienten groß. Daraus folgt ein Verhältnis von circa 1:10. – Die Größe der Cougar-Studie ist somit noch beeindruckender als die der PLATO-Studie.

Unter Bezugnahme auf die Anforderungen der EMA und der anderen Vergleichsgrößen, die ich eben genannt hatte, fordern wir die Anerkennung eines Belegs auf einen erheblichen Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Best-Supportive-Care-Population.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Danke. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Vielleicht dazu kurz zur Erläuterung: Wir interpretieren die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Maß für die Ergebnissicherheit. Die Ergebnissicherheit einer Studie und der Aussagen aus einer Studie hängt eben nicht von der relativen Patientenzahl ab, also von der Patientenzahl im Vergleich zur verfügbaren Population, sondern eher von der absoluten Patientenzahl. Also angenommen, Sie hätten eine sehr kleine Patientenzahl und hätten diese kleine Patientenzahl zu einem großen Anteil in Ihre Studie eingeschlossen, dann kämen Sie damit trotzdem nicht zu einer ergebnissicheren Aussage.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Darf ich da noch einmal nachfragen? Denn das habe ich nicht ganz verstanden. Für mich, als Kliniker, ist doch der statistische Analysenplan und die darauf beruhende Fallzahlberechnung maßgeblich. Also es wäre doch umgekehrt auch unethisch, zu viele Patienten einzuschließen, nur um absolut numerisch einen bestimmten Wert zu erreichen.

**Frau Dr. Wieseler:**

Deshalb wird ja normalerweise auch gefordert, dass Sie mindestens zwei Studien haben, also dass Sie ein Ergebnis, das Sie in einer Studie gemäß Analyseplan und Fallzahlschätzung erreichen, mit einer zweiten Studie verifizieren. Das ist eigentlich die Voraussetzung dafür, eine ergebnissichere Aussage zu bekommen.

Die Tatsache, dass aus einer Studie schon eine ergebnissichere Aussage abgeleitet wird, hat ebendiese besonderen Voraussetzungen, die nur in Ausnahmefällen gegeben sind. Und das orientiert sich nicht primär an dem relativen Anteil von Patienten, die in Studien abgebildet werden.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Entschuldigung, wir haben ja die Kriterien von der EMA abgeprüft. Also ich verstehe jetzt nicht, wo unsere Studie die Kriterien nicht erfüllt. Können Sie mir das im Einzelnen noch einmal darlegen?

**Frau Dr. Wieseler:**

Wir müssten Ihre Aussagen dazu noch einmal prüfen. Ich weiß zum Beispiel nicht, inwieweit Ihre Studie jetzt tatsächlich die gesamte Patientenpopulation repräsentativ abgebildet hat.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Dazu haben wir ja in der schriftlichen Stellungnahme noch einmal Stellung genommen. Es war ein bisschen das Thema, inwieweit man die Zielpopulation Best Supportive Care von der Retherapie-Population trennen kann und inwieweit unsere Studie aussagekräftig für beide Populationen ist, weil wir zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur die Daten für die Gesamtpopulation vorliegen hatten.

Diese Analyse haben wir Ihnen nachgeliefert. Da zeigt sich kein Unterschied hinsichtlich des Therapieansprechens. Für beide Gruppen zeigt sich die gleiche Hazard Ratio.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:**

Ich glaube, wir reden ein bisschen aneinander vorbei. Professor Weißbach und Professor Wörmann haben sehr gut dargestellt, dass die Gruppe, die in der Studie war, selbstverständlich nicht repräsentativ für die Behandlungssituation von vorbehandelten Patienten ist, wie sie die Zulassung zurzeit hergibt, sondern unsere Patienten sind sehr viel älter und sehr viel kränker. Da können Sie mathematisch rechnen, so viel Sie wollen; ich glaube, da sind wir uns einig. Dass man in der Studie zum Nachweis der Wirksamkeit selbstverständlich eher diese Patientengruppe nehmen und Effekte auf sie nachweisen muss, ist völlig d'accord. Aber repräsentativ, also betroffene Versicherte in der gesetzlichen Krankenversicherung, ist ein völlig anderes Klientel, sodass sich hier auch Fragen der Nebenwirkungen stellen.

Wenn ich darf, hätte ich noch eine Frage an die Kliniker: Wo sehen Sie eigentlich das Medikament? Eher beim Urologen oder mehr beim Hämato-Onkologen? Wo wäre es Ihrer Meinung nach sachgerecht am besten aufgehoben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Wer es kann.

(Zuruf: Beides!)

Wir haben inzwischen eine bunte Gemengelage dahingehend, dass es Urologen gibt, die extrem qualifiziert sind und sich in bestimmten großen Städten wie in Hamburg nur darauf konzentrieren, diese Patienten zu sehen. Sie sind chemotherapieversiert. Sie sehen die Patienten auch in der Folge.

Es gibt andere Regionen, vor allem ländlichere, wo die internistischen Onkologen diese Patienten, die Chemotherapie-Erfahrung haben, behandeln. Sie haben sie unter Docetaxel, und dann sehen sie sie zum Teil auch weiter unter Abirateron.

Es handelt sich also um ein buntes Bild. Es gibt in unserem Bereich Praxen, die bis zu 50 Prozent Prostatakarzinompatienten behandeln, obwohl es internistische Onkologen sind, weil in der Region kein Urologe ist, der die Patienten betreut. Und in anderen Regionen sind es fast nur Urologen. Deswegen sage ich wirklich ganz plakativ: Wer es kann. Ich kann diese berufspolitischen Diskussionen dazu nicht mehr haben. Es geht wirklich darum, die Patienten vernünftig zu betreuen, und das soll wirklich der tun, der es kann.

**Frau Dr. Grell:**

Dann möchte ich meine Frage präzisieren. Wer ist derjenige, der es kann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Es gibt eine Voraussetzung für die medikamentöse Tumorthherapie; sie ist an Fallzahlen und Qualifikation orientiert. Das ist, glaube ich, ein guter Parameter.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Weitere Fragen?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Herr Hess, entschuldigen Sie bitte, wenn ich da noch einmal einhake. Aber für uns ist der Punkt mit dem Hinweis und dem Beleg schon wichtig.

Frau Grell, ich stimme Ihnen durchaus zu: Das eine ist die Effektivität oder Efficacy, und das andere ist die Effectiveness, das heißt die Behandlungsrealität im Alltag. Aber darum geht es in dem IQWiG-

Assessment nicht, sondern das IQWiG-Assessment betraf tatsächlich den Hinweis oder Beleg im Rahmen dieser vorliegenden klinischen Studie.

Ich darf vielleicht ergänzen: Ich frage mich, welches onkologische Präparat Sie kennen, für das es in dieser speziellen Behandlungssituation einer lebensbedrohenden Erkrankung zwei Zulassungsstudien gegeben hat.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:**

Ich kann Frau Grells Darstellung absolut folgen. Es geht hier in der Tat nicht darum, ob sich die Effekte in den beiden Populationen, die Sie beschreiben, zeigen, sondern es geht bei der Frage der Repräsentativität der Population durch eine Studie, um die Ergebnissicherheit zu erhöhen, darum, ob wir die im Behandlungsalltag auftretende Patientenpopulation abbilden. Das ist auch in den EMA-Guidelines mit Repräsentativität gemeint.

Wir haben das Bestreben, eine Aussage zur Ergebnissicherheit zu machen, also: Wie sicher sind wir uns bezüglich dieses Ergebnisses? Diese Frage können wir nicht ausgehend davon beantworten, wie viel Evidenz wir haben, sondern wir können sie nur auf Basis der Evidenz betrachten. Wenn wir wenig Evidenz haben, dann sind wir nicht sicher. Wenn wir nur eine Studie haben, dann sind wir in der Regel nicht sicher. Wenn es Indikationen gibt, für die wir in der Regel nur eine Studie haben, dann sind wir bezüglich diesen Indikationen nicht so sicher wie wir gegenüber Indikationen sind, bei denen wir – das ist ja die Regel – mehrere Studien haben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Donatz.

**Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):**

Ich möchte da noch einmal kurz einhaken: Ich kann der Argumentation des IQWiG auch nicht ganz folgen. Dass IQWiG hat bei der Ticagrelor-Bewertung aufgrund der besonderen Güte und Größe – was im Übrigen nicht weiter spezifiziert wird – einen Beleg abgeleitet und in den *Allgemeinen Methoden* des IQWiG, Version 4.0, wird ausgesagt:

Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an eine solche Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen.

Dabei wird auf das Papier der Europäischen Zulassungsbehörde „Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study“ verwiesen. Diese Punkte haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme abgeprüft und sehen sie durch die COU-AA-301-Studie bestätigt.

Die IQWiG-Nutzenbewertung als solche ist sehr formal, das heißt, es sind dort viele formale Aspekte genannt, weshalb der eine oder andere Endpunkt durch das IQWiG nicht berücksichtigt wurde. An dieser Stelle aber, bei der Ableitung eines Hinweises oder eines Beleges – das heißt bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – weichen sie auf einmal von dieser Formalität ab. Ich habe keine Begründung in der IQWiG-Bewertung gefunden, warum da abgewichen wird.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Ich glaube, das sollen wir jetzt nicht vertiefen. Der Sachverhalt ist hinreichend klar dargestellt. Alles andere wird hinterher von uns ja sowieso zu bewerten sein. Ihre Stellungnahme wird selbstverständlich ausgewertet. Alles, was Sie hier vortragen, wird protokolliert, wird ausgewertet. Mehr als das vortragen können Sie nicht. Frau Wieseler kann hier jetzt nicht aufgefordert werden, irgendetwas zu ändern, sondern darüber müssen wir hinterher gemeinsam entscheiden.

Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen zu diesen ersten drei Punkten? – Herr Frick.

**Herr Dr. Frick (BPI):**

Ich möchte kurz anmerken, dass die EMA die gleichen Guidelines abgeprüft hat, auf die das IQWiG sich bezieht, und auf Basis dieser Prüfung zu dem Schluss gekommen ist, dass das hier erfüllt ist; denn ansonsten wäre die Zulassung nicht auf Basis einer Studie erfolgt. Diese Prüfung ist durch die EMA schon einmal erfolgt. Das ist, wie ich finde, ein wichtiger Punkt, auf den in der Diskussion noch nicht hingewiesen wurde.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Für die Zulassung.

**Herr Dr. Frick (BPI):**

Ja, das ist die Guideline der Zulassungsbehörde, auf die Referenz genommen wird.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:**

Könnten Sie bitte noch einmal etwas zum Beigebrauch der Bisphosphonate mit Hinblick auf den Endpunkt „Schmerz“ sagen?

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Wie Sie eben schon ausgeführt haben, ist der Verbrauch von Bisphosphonaten in beiden Patientengruppen gleich verteilt gewesen; er lag bei etwa 50 Prozent der Patienten.

**Frau Dr. Nahnauer:**

Das ist nicht ausreichend. Wir brauchen die Länge der Bisphosphonatrate, wir brauchen die Potenz der Bisphosphonate und die Indikation. Da das alles nicht vorliegt, ist das sehr weich.

**Herr Dr. Vogel (Janssen-Cilag):**

Das mag aus Ihrer Einschätzung so sein; ich teile diese Einschätzung nicht. Wir können Ihnen die von Ihnen gewünschten Punkte zurzeit allerdings nicht zur Verfügung stellen. Sie liegen mir nicht vor. Diese Analyse haben wir nicht gemacht.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich glaube, dass Sie mit der Frage recht haben. Aber beim Prostatakarzinom haben Bisphosphonate nur einen relativ geringen Einfluss auf die Schmerzen. Die Studien, die durchgeführt werden, auch zum Neuen, zum Denosumab, haben als Endpunkt Skeletal-related Events, das sind vor allem Wirbelfrakturen; da sind die Schmerzen nicht als Kriterium mit eingegangen. Das ist anders als beim Mammakarzinom.

**Frau Dr. Grell:**

Aber Herr Professor Wörmann, hier geht es ja neben den Schmerzen auch um die skelettalen Ereignisse, die ja so wichtig sind beim Prostatakarzinom.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Das Argument ist völlig richtig. Nur Schmerzen alleine ist hier etwas vage.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank. – Dann würde ich gerne zu Punkt 4 übergehen:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen  
– Verteilung der Zielpopulation auf die Patientengruppen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es hier irgendwelche unterschiedlichen Auffassungen? – Herr Müller.

**Herr Müller:**

Der Beschluss soll ja in die Richtlinie und wendet sich auch an die Vertragsärzte. Wie schätzen Sie denn gerade bei der Retherapie die Relevanz dieser Patientengruppe ein? Ist das unter Berücksichtigung der neuen Optionen eine relevante Patientengruppe? Wie würden Sie sie quantitativ einschätzen?

**Frau Dr. Donatz (Janssen-Cilag):**

Wir haben in unserer Stellungnahme Bezug darauf genommen, dass wir davon ausgehen, dass in dem Zeitraum vor der Einführung von Abirateronacetat und Cabazitaxel die Docetaxel-Retherapie-Population maximal 25 Prozent ausgemacht hat. Das haben wir auch aus Recherchen in bzw. Analysen von klinischen Registern abgeleitet. Wir gehen davon aus, dass, wie Herr Wörmann eben schon sagte, aufgrund der Neufassung der S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms in Deutschland, wo zunächst Abirateronacetat und Cabazitaxel empfohlen werden, der Anteil der Patienten, die eine Docetaxel-Retherapie erhalten, zurückgehen wird. Aber sicherlich können sich dazu die Kliniker noch genauer äußern.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Wollen Sie sich dazu noch einmal äußern, Herr Professor Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Ich mag nicht so sehr spekulieren. Ich weiß nicht, wie groß die Gruppe ist. Die Mortalitätsrate der 70.000 pro Jahr neu an Prostatakarzinom Erkrankten macht 10 Prozent der Todesfälle aus. Ich weiß nicht, wie viele davon wirklich behandelbar sind. Ich glaube, dass eine Art Selektion stattfinden wird, es für die Jüngeren, die Fitteren, die noch eine Lebenserwartung haben und keine extreme Komorbidität haben, infrage kommt. Wirkliche Zahlen dazu habe ich nicht. Ich würde einmal schätzen: Maximal die Hälfte derjenigen, die Docetaxel bekommen haben, kommen für eine weitere Therapie in Frage. Das ist aber völlig aus dem Bauch geschätzt. Vielleicht wird Herr Weißbach mir vehement widersprechen.

**Herr Prof. Dr. Weißbach (DVPZ/Berufsverband der Deutschen Urologen):**

Als wir letzte Woche zusammengesessen haben, haben uns ein paar onkologisch tätige Urologen diese Frage gestellt. Die Zahlen variierten zwischen 4.000 und 20.000, die primär für Docetaxel infrage kommen. Von diesen wird nicht einmal die Hälfte – da stimmen wir Ihnen zu – für diese Behandlung geeignet sein. Die Frage, die Sie gestellt haben, ist natürlich trotzdem wichtig, weil sie zum nächsten Punkt überleitet. Wenn Sie ganz mutig wären, Herr Wörmann, würden Sie sich vielleicht auf 4.000 bis 5.000 festlegen lassen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):**

Wenn es nicht protokolliert wird.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Es ist schon protokolliert. Auch die Aussage „Wenn es nicht protokolliert wird“ ist protokolliert. Das werden wir auch nicht streichen.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auch das weiß ich!)

Ich würde gerne zu Punkt 5 kommen:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie  
– Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Gibt es hier Divergenzen? Es ist für die weiteren Verhandlungen ja wichtig, beide Zahlen zu haben; denn das Ergebnis geht an den GKV-Spitzenverband. Hier spielen diese Zahlen eine Rolle. Wenn sich jetzt kein Vertreter vom GKV-Spitzenverband meldet, gehe ich davon aus, dass es hierzu keine Fragen gibt. – Gut, dann können wir das auch abschließen.

Sie haben noch die Möglichkeit zu einem Schlusswort, wenn Sie wollen. – Herr Fleischmann.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):**

Wir möchten noch einmal unsere Forderungen, die im Laufe dieser Stellungnahme in verschiedenen Statements zum Ausdruck gekommen sind, betonen:

Wir sehen in der Best-Supportive-Care-Population ganz klar einen Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen. Herr Vogel hat die zusätzlichen Daten genannt. Wir haben sie auch ausgedruckt und auf Stick da, damit Sie sie zeitnah verwenden können. Wir glauben, dass damit der Nutzenstatus von Abirateronacetat untermauert wird.

In der Docetaxel-Retherapie-Population sehen wir ganz klar einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wie wir ausgeführt haben, ist der indirekte narrative Vergleich, den wir im Dossier vorgelegt haben, durchaus vollständig und valide durchführbar und zeigt, dass auch für diese Population ein sehr hoher patientenrelevanter Nutzen von Abirateronacetat möglich ist.

**Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):**

Ich möchte gerne noch ergänzen, dass aus unserer Sicht Abirateron wirklich den Behandlungsbedarf deckt für Patienten, für die es vorher keine adäquate Alternative gab, zumindest nicht mit nachgewiesenem Überlebensvorteil, und besonders auf das günstige Nebenwirkungsprofil unseres Produktes hinweisen – insbesondere unter Berücksichtigung der palliativen Situation, in der sich die Patienten befinden.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Herr Stratmann.

**Herr Stratmann:**

Entschuldigung, aber mich wundert, dass jetzt nach dem Preis nicht zumindest gefragt wurde. Darf ich das aus Patientensicht noch nachholen?

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Das dürfen Sie gerne. Ich habe das aufgerufen, um zu fragen, ob es da unterschiedliche Meinungen gibt. Wenn die Kosten einheitlich bewertet werden, brauchen wir das hier nicht zu diskutieren. Aber wenn Sie sagen, dass es da Fragen gibt, natürlich gerne.

**Herr Stratmann:**

Die Frage lautet schlicht: Warum ist das Medikament so teuer? Wir haben gewisse Ängste. Das NICE in England hat es schon nicht zugelassen, weil es gemessen am Nutzen zu teuer sei. Was kommt dann? Jevtana<sup>®</sup> ist auch nicht viel billiger. Nächstes Jahr wird MDV3100 kommen, was mit Sicherheit noch teurer ist. Auf uns läuft quasi zu, weil die Medikamente so teuer sind, dass immer nur Monotherapien und diese, wenn überhaupt, nur befristet von den Kassen genehmigt werden. Abirateron wird im Moment von den Kassen immer nur bis zum Ende eines Monats genehmigt. Es gibt Männer, die zittern, ob sie es weiterbekommen. Das ist jetzt schon der Fall.

Ich zweifle nicht daran, dass es in die Regelleistung übernommen wird. Ich finde es aber schon bemerkenswert, dass nicht nachgefragt wird, da im Moment 120 Pillen, eine Monatsladung, 5.400 Euro kosten.

(Zuruf von Herrn Kaesbach)

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Das Ziel des ganzen Verfahrens ist ja, zu einer Erstattungspreisverhandlung zu kommen. Vor diesem Hintergrund macht die Firma – ich kann das verstehen – geltend, dass ein erheblicher Zusatznutzen belegt sei. Das soll auch die Rechtfertigung für einen entsprechend hohen Erstattungspreis sein. Darüber müssen wir noch entscheiden.

Bei uns in Deutschland hängt sehr viel davon ab, wie wir das wahrscheinliche Ausmaß eines Zusatznutzens bewerten. Das ist dann für die Preisverhandlungen des GKV-Spitzenverbandes erheblich. Dass die Engländer das wegen QALYs ausgeschlossen haben, ist für uns nicht maßgebend. Wir können das nicht. Aber ob man bei den Verhandlungen über den Erstattungspreis gegebenenfalls zu anderen Ergebnissen kommt, wird die Zukunft zeigen. Deswegen können wir hier keine Preisdiskussion führen, sondern uns nur über die Bewertung des Nutzens unterhalten. Alles andere werden die nachfolgenden Verhandlungen zeigen, wobei Ihr Anliegen, den Preis nicht zu hoch werden zu lassen, natürlich das Anliegen des Gemeinsamen Bundesausschusses ist. Das ist gar keine Frage. Das ergibt sich dann aber letzten Endes in den Verhandlungen.

Ich bedanke mich für Ihre Teilnahme an dieser Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen weiteren Tag in Berlin. Auf Wiedersehen!

(Beifall)

(Schluss der Anhörung zu TOP 16.2: 12.34 Uhr)

## 2. Zur Mündlichen Anhörung

**Von:** [Vogel, Martin \[JACDE\]](#)  
**An:** [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
**Cc:** [Donatz, Verena \[JACDE\]](#)  
**Thema:** Einreichung zusätzlicher Unterlagen im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Abirateronacetat am 07.02.2012  
**Datum:** Mittwoch, 8. Februar 2012 14:27:50  
**Anlagen:** [image001.png](#)

---

Sehr geehrte Frau Bruntschier,

wie telefonisch besprochen reiche ich Ihnen hiermit das Anschreiben zu den gestern während der mündlichen Anhörung zu Abirateronacetat eingereichten Unterlagen per email nach. Wir konnten Ihnen gestern folgende Unterlagen in einfacher Form schriftlich, sowie zusätzlich elektronisch, zukommen lassen:

- 1) Die Analyse der „PATIENT-REPORTED OUTCOME (PRO) IMPROVEMENT FOR THE INTENT-TO-TREAT (ITT) POPULATION, COU-AA-301“ vom 03.02.2012 und die dazugehörige Excel-Tabelle.
- 2) email von Herrn Dennis Gagnon (Thomson Reuters) hinsichtlich der Auswertung der mittleren und medianen Schmerzpunkte zum Zeitpunkt der Schmerzprogression vom 27.01.2012
- 3) Die „Summary of the Statistical Re-Analysis of OS by Docetaxel Re-Treatment Classification“ vom 05.02.2012

Vielen Dank für eine Eingangsbestätigung und mit freundlichen Grüßen,

Martin Vogel

PD Dr. med. Martin Vogel  
Facharzt für Innere Medizin  
Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
41470 Neuss  
Tel.: 02137-955-255 Mobil: 0172-4465114  
Fax: 02137-955-607  
[mvogel4@its.jnj.com](mailto:mvogel4@its.jnj.com)  
[www.janssen-cilag.de](http://www.janssen-cilag.de)  
[www.janssen-deutschland.de](http://www.janssen-deutschland.de)



Please consider the environment and do not print this email unless absolutely necessary.

Diese Nachricht und die darin enthaltenen Informationen können vertraulich oder rechtlich privilegiert sein. Falls Sie diese Nachricht unerschäftlich erhalten haben sollten, ist die Verwendung des Inhalts

This message or its content may be confidential or legally privileged. If you have received it by mistake, any disclosure, copying or distribution is strictly prohibited. Please inform us on the erroneous transmission by reply and then delete the e-mail from your system. Thank you.

Janssen-Cilag GmbH, Neuss - Registergericht: Neuss HRB Nr. 3038 - Vorsitzender des Aufsichtsrates:  
Toon Overstijns - Geschäftsführung: Kris Sterkens, Vorsitzender -  
Jan Hajek - Asgar Rangoonwala - Peter Solberg - Hans Wormann

ANALYSIS REPORT

# PATIENT-REPORTED OUTCOME (PRO) IMPROVEMENT FOR THE INTENT-TO-TREAT (ITT) POPULATION, COU-AA-301

1. For: Janssen Global Services, LLC

DATE: FEBRUARY 03, 2012

SUBMITTED BY:

DENNIS D. GAGNON

SR. DIRECTOR, STRATEGIC CONSULTING, ECONOMIC  
VALUATION AND MARKET ACCESS (EVMA)

CONTACT INFO:

+1-805-979-3725

[DENNIS.GAGNON@THOMSONREUTERS.COM]

# TABLE OF CONTENTS

---

BACKGROUND.....	295
OBJECTIVES.....	296
METHODOLOGY.....	297
RESULTS.....	298

# BACKGROUND

---

This brief report is a follow-on to a previously delivered report on the analysis of the Patient-Reported Outcome (PRO) measures collected in study COU-AA-301. This report is in response to questions from the German Institute for and Efficiency in Health Care (IQWiG) concerning the previously reported analyses. In particular, IQWiG was questioning the running of analyses of PRO improvement on a subgroup of subjects identified as having a PRO deficit at baseline. The definition of that subset, the description of the original analysis, and the results of those analyses are reported in the previously delivered report. This current report is designed to respond to IQWiG's concerns about those analyses.

In their comments back to Janssen-Cilag GmbH, IQWiG states:

“In addition, the respondent analysis presented by the pU [pharmaceutical firm] is based on an evaluation of a subgroup (patients with an aggregate score of  $\leq 122$  at the commencement of the study). The pU does not justify the restriction of the analysis to the subgroup or the threshold values for the definition of the subgroup. There is also no interaction test permitting an evaluation of the modification of effect resulting from the subgroup characteristic. There is no respondent analysis of the aggregate ITT [intention to treat] population. Thus, the analysis presented not significant or applicable for the aggregate ITT population. Simultaneously, due to the lack of information as to interaction, no valid conclusion can be made for a subgroup of patients.”

The justification of the restriction of the analysis to the subgroup and the justification of the threshold values for the definition of the subgroups for the different PRO scales are provided elsewhere. Here we provide a response regarding the conduct of the stated analysis on the ITT population and the question regarding any interaction with the subgrouping criteria in testing for treatment effect on PRO improvement.

# OBJECTIVES

---

1. Test for treatment effect for PRO improvement on ITT population.
2. Determine if the association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score (i.e., the original subgroup criterion).
3. Determine if there is a difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score (i.e., the subgroup criterion).

# METHODOLOGY

---

For each PRO scale analyzed in the dataset we re-ran the PRO improvement analyses for the entire ITT population (some subjects were not included due to missing baseline scores). Using a Chi-Square stastic we tested for treatment effect on the proportion of subjects improving on the PRO scales (using the definition of improvement previously reported) over the ITT population. We also used a Cochran-Mantel-Haenszel Test for General Association for testing whether the association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score (i.e., subgrouping criterion). For each scale we also used a Breslow test to determine if the criterion we used in our original analysis to subset the analysis population interacted with treatment assignment in association with PRO improvement.

# RESULTS

---

In all scales, except for the FACT-P Social and Family Well-Being scale, there was a statistically significant difference in PRO improvement over the ITT population, always in favor of Zytiga. Again, for each scale except for the FACT-P Social and Family Well-Being scale, we found that: 1) the association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score (i.e., the original subset criterion); and, 2) there is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score (i.e., the subset criterion). Using a more conservative cutoff (p-value of 0.20 rather than a p-value of 0.05) for determining significant relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score, we still cannot see interaction for most of the scales including the important scales of BPI Pain Intensity, BPI Worst Fatigue, FACT Prostate Cancer Scale, and the Total FACT-P scale.

Measure: Pain intensity (BPI)  
Previous Cutoff for Inclusion: 4

<u>ITT Population</u>				<u>Baseline &lt; 4</u>				<u>Baseline ≥ 4*</u>			
<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	269	88	357	Yes	150	40		Yes	119	48	
No	515	299	814	No	445	245		No	70	54	
	784	387	1171						189	102	
p-value <0.0001											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:  
p-value: <0.0001  
Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:  
p-value: 0,8086  
Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Pain interference (BPI)  
Previous Cutoff for Inclusion: 4

<u>ITT Population</u>				<u>Baseline &lt; 4</u>				<u>Baseline ≥ 4*</u>			
<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	235	77	312	Yes	101	39		Yes	134	38	
No	540	306	846	No	451	244		No	89	62	
	775	383	1158						223	100	
p-value = 0.0002											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:  
p-value: 0,0003  
Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:  
p-value: 0,0797  
Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO in and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Worst fatigue (BFI)  
Previous Cutoff for Inclusion: 5

ITT Population

<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo	
Yes	323	107	430
No	463	282	745
	786	389	1175

p-value <0.0001

Baseline < 5

<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo	
Yes	100	32	
No	302	171	

Baseline ≥ 5\*

<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo	
Yes	223	75	
No	161	111	
	384	186	

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: <0.0001

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: 0,6103

Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Fatigue intensity (BFI)  
Previous Cutoff for Inclusion: 5

ITT Population

<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo	
Yes	402	169	571
No	384	220	604
	786	389	1175

p-value = 0.0129

Baseline < 5

<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo	
Yes	212	96	
No	291	167	

Baseline ≥ 5\*

<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo	
Yes	190	73	
No	93	53	
	283	126	

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: 0,0236

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: 0,5606

Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Fatigue interference (BFI)

Previous Cutoff for Inclusion: 5

ITT Population			Baseline < 5			Baseline ≥ 5*					
Improver	Treatment			Improver	Treatment			Improver	Treatment		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	252	85	337	Yes	148	50		Yes	104	35	
No	530	304	834	No	445	247		No	85	57	
	782	389	1171		593	297					
p-value = 0.0002											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: 0,0002

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: 0,5427

Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Physical well-being (FACTP)

Previous Cutoff for Inclusion: 25

ITT Population			Baseline ≤ 25*			Baseline > 25					
Improver	Treatment			Improver	Treatment			Improver	Treatment		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	287	84	371	Yes	287	84		Yes	0	0	
No	476	290	766	No	329	211		No	147	79	
	763	374	1137		616	295					
p-value < 0.0001											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: <0.0001

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: can't be calculated

Interpretation: N/A

Measure: Social/family well-being (FACTP)

Previous Cutoff for Inclusion: 21

<u>ITT Population</u>				<u>Baseline ≤ 21*</u>				<u>Baseline &gt; 21</u>			
<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	251	101	352	Yes	168	64		Yes	83	37	
No	512	274	786	No	124	66		No	388	208	
	763	375	1138		292	130					
p-value = 0.0408											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:  
 p-value: 0,0851  
 Interpretation: The association between treatment and PRO improvement is not significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:  
 p-value: 0,6194  
 Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Emotional well-being (FACTP)

Previous Cutoff for Inclusion: 13

<u>ITT Population</u>				<u>Baseline ≤ 13*</u>				<u>Baseline &gt; 13</u>			
<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	295	87	382	Yes	82	24		Yes	213	63	
No	465	284	749	No	65	38		No	400	246	
	760	371	1131		147	62					
p-value <0.0001											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:  
 p-value: <0.0001  
 Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:  
 p-value: 0,9087  
 Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Functional well-being (FACTP)

Previous Cutoff for Inclusion: 19

<u>ITT Population</u>				<u>Baseline ≤ 19*</u>				<u>Baseline &gt; 19</u>			
<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	309	103	412	Yes	217	84		Yes	92	19	
No	453	268	721	No	270	165		No	183	103	
	762	371	1133		487	249					
p-value <0.0001											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:  
 p-value: <0.0001  
 Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:  
 p-value: 0,0905  
 Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

Measure: Prostate cancer score (FACTP)

Previous Cutoff for Inclusion: 34

<u>ITT Population</u>				<u>Baseline ≤ 34*</u>				<u>Baseline &gt; 34</u>			
<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>			<u>Improver</u>	<u>Treatment</u>		
	AA	Placebo			AA	Placebo			AA	Placebo	
Yes	410	131	541	Yes	325	101		Yes	85	30	
No	349	237	586	No	229	154		No	120	83	
	759	368	1127		554	255					
p-value <0.0001											

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:  
 p-value: <0.0001  
 Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:  
 p-value: 0,7401  
 Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

---

**Measure: FACTG (FACTP)**

Previous Cutoff for Inclusion: 88

<u>ITT Population</u>			<u>Baseline ≤ 88*</u>	<u>Baseline &gt; 88</u>				
	<u>Treatment</u>			<u>Treatment</u>				
<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>	<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>	<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>
Yes	277	85	362	239	79	Yes	38	6
No	481	285	766	329	204	No	152	81
	758	370	1128	568	283			

p-value <0.0001

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: &lt;0.0001

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: 0,2225

Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

---

**Measure: Trial Outcomes Index (FACTP)**

Previous Cutoff for Inclusion: 79

<u>ITT Population</u>			<u>Baseline ≤ 79*</u>	<u>Baseline &gt; 79</u>				
	<u>Treatment</u>			<u>Treatment</u>				
<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>	<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>	<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>
Yes	312	80	392	260	69	Yes	52	11
No	443	285	728	297	202	No	146	83
	755	365	1120	557	271			

p-value <0.0001

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: &lt;0.0001

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: 0,9042

Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

---

**Measure: FACTP Total (FACTP)**

Previous Cutoff for Inclusion: 122

<u>ITT Population</u>			<u>Baseline ≤ 122*</u>	<u>Baseline &gt; 122</u>				
	<u>Treatment</u>			<u>Treatment</u>				
<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>	<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>	<u>Improver</u>	<u>AA</u>	<u>Placebo</u>
Yes	339	101	440	271	87	Yes	68	14
No	415	264	679	292	186	No	123	78
	754	365	1119	563	273			

p-value <0.0001

Cochran-Mantel-Haenszel Test for General association:

p-value: &lt;0.0001

Interpretation: The association between treatment and PRO improvement remains significant after adjusting for baseline score.

Breslow-Day Test for Homogeneity:

p-value: 0,2228

Interpretation: There is no difference in the relationship between treatment and PRO improvement due to baseline score.

## Vogel, Martin [JACDE]

---

Von: dennis.gagnon@thomsonreuters.com  
Gesendet: Freitag, 27. Januar 2012 18:34  
An: Vogel, Martin [JACDE];

Cc:

Betreff: RE: Telecon to finalize arrangements for ZYTIGA PRO Analysis for IQWIG: Time and Materials Agreement

Martin:

Below please find the mean/median worst pain score for subjects who progressed in pain in study COU-AA-301.

Original Data	Abiraterone	Placebo
Number of progressors	172	91
Mean score at progression	6.169	6.000
Median score at progression	6	6
Final Data		
Number of progressors	189	96
Mean score of progression	6.063	6.042
Median score of progression	6	6

Thanks,

Dennis D. Gagnon  
Senior Director, Strategic Consulting  
Healthcare

**Thomson Reuters**

5425 Hollister Avenue  
Santa Barbara, CA 93111-2348

[dennis.gagnon@thomsonreuters.com](mailto:dennis.gagnon@thomsonreuters.com)

Phone: 805 979-3725  
Cell: 805 455 0997  
FAX: 805 979 3788

[thomsonreuters.com](http://thomsonreuters.com)



Prepared for:  
Johnson & Johnson

*Johnson & Johnson*

## Summary of the Statistical Re-Analysis of OS by Docetaxel Re-Treatment Classification



Prepared by  
Irina Proskorovsky, MSc  
Sonja Sorensen, MPH  
Siyang Peng, MS

February 5, 2012

Contact: Irina Proskorovsky  
Phone: 514-422-3105

---

## TABLE OF CONTENTS

<b>OBJECTIVES</b> .....	<b>2</b>
<b>METHODS</b> .....	<b>2</b>
<b>RESULTS</b> .....	<b>4</b>
Summary of the Results .....	4
Overall Survival: 91-day window between doxorubicin discontinuation and next chemo therapy.....	6
Overall Survival: 30-day window between doxorubicin discontinuation and next chemo therapy.....	7
Overall Survival: 45-day window between doxorubicin discontinuation and next chemo therapy.....	8
Overall Survival: 60-day window between doxorubicin discontinuation and next chemo therapy.....	9
Overall Survival: 183-day window between doxorubicin discontinuation and next chemo therapy.....	10

## OBJECTIVES

The objective of this analysis was to estimate the effect of AA treatment on overall survival (OS) in patients who are not eligible for docetaxel retreatment versus patients who are eligible.

## METHODS

Patients were classified as NOT eligible for docetaxel retreatment if they met the following criteria:

- Last docetaxel treatment prior to randomization was discontinued due to toxicity or progressive disease, or
- Patient completed therapy or discontinued the last docetaxel treatment prior to randomization for reasons other than toxicity or progressive disease, AND new chemo-therapy or trial medication was started during, or within 91 days after the stop date of the last docetaxel course and had a stop date after the last docetaxel course

Patients were classified as eligible if they met the following criteria:

- No record of docetaxel treatment prior to randomization
- Patient completed therapy or discontinued the last docetaxel treatment prior to randomization for reasons other than toxicity or progressive disease, AND new chemo-therapy or trial medication was started more than 91 days after the stop date of the last docetaxel course

For sensitivity analyses, other windows such as a 30-day, 45-day, 60-day, and 183-day window of start of new chemo-therapy after the stop date of the last docetaxel course were explored to define eligibility for docetaxel retreatment.

In Table 1, the list of chemo therapies that were considered in classifying patients into eligible and non-eligible for docetaxel re-treatment group is summarized:

**Table 1** List of chemo-therapies

---

Capecitabine  
 Carboplatin  
 Cisplatin  
 Cisplatin w/etoposide (Cisplatin Etoposide)  
  
 Cyclophosphamide  
 Cyclophosphamide monohydrate  
  
 Doxorubicin  
 Epirubicin  
 Epirubicin  
 Estramustine  
 Estramustine phosphate  
 Estramustine phosphate sodium  
 Etoposide  
  
 Fluorouracil  
 Gemcitabine  
 Ixabepilone  
 Mitoxantrone  
 Mitoxantrone hydrochloride  
 Other antineoplastic agents (Undefined)  
  
 Oxaliplatin  
 Paclitaxel  
 Patupilone  
 Pemetrexed disodium  
 Satraplatin  
 Taxanes (Undefined)  
 Vincristine  
 Vinflunine  
 Vinorelbine)

---

To estimate the survival distributions and the median overall survival, Kaplan-Meier product limit methods were used. To estimate the effect of AA vs. Placebo on overall survival in docetaxel retreatment ineligible and eligible patients a stratified Cox proportional hazard model was fitted in each group separately. To assess if the effect of treatment is statistically significantly different in docetaxel eligible vs ineligible patients a stratified Cox proportional hazard model with interaction between treatment and docetaxel retreatment group was also fitted. Frequencies of reasons for discontinuation last docetaxel course were also evaluated.

## RESULTS

Table 2 summarizes the reason for discontinuation of the last docetaxel treatment prior to randomization.

**Table 2** Reasons for Discontinuation of Last Docetaxel Treatment Prior to Randomization

	AA (N=797)	Placebo (N=398)
Docetaxel		
Completed therapy	295 (37.0%)	146 (36.7%)
Toxicity	93 (11.7%)	49 (12.3%)
Progressive disease	361 (45.3%)	182 (45.7%)
Other	44 (5.5%)	20 (5.0%)
Unknown	0	0

### Summary of the Results

Table 3 provides a summary of the treatment effect on OS in docetaxel retreatment eligible and ineligible patients when different windows of initiation of new chemo therapy after last docetaxel treatment are also considered. The results show a consistent and favorable effect of AA on OS in both eligible and ineligible for docetaxel retreatment patients.

**Table 3** Summary of Treatment Effect (AA vs. Placebo)

	Eligible For Re-treatment	NOT Eligible For Re-treatment
91- Day Window	0.739 (0.566, 0.965)	0.727 (0.605, 0.873)
30- Day Window	0.720 (0.564, 0.919)	0.733 (0.604, 0.890)
45- Day Window	0.713 (0.556, 0.914)	0.742 (0.612, 0.898)
60- Day Window	0.709 (0.550, 0.914)	0.738 (0.611, 0.890)
183- Day Window	0.836 (0.582, 1.200)	0.712 (0.603, 0.840)
ITT	0.740 (0.638, 0.859)	

Table 4 provides a summary of treatment effect and interaction between treatment effect and docetaxel retreatment eligibility group. Treatment interaction was found to be not statistically

significant in all of the analyses (p.value > 0.36) suggesting that the effect of treatment is robust across docetaxel eligible and ineligible group.

**Table 4 Summary of Treatment Interaction Effect**

Estimated Effect	90 Days		45 Days		60 Days	
	HR (95% CI)	p.value	HR (95% CI)	p.value	HR (95% CI)	p.value
Treatment: AA vs. Placebo	0.733 (0.612;0.879)	0.0008	0.751 (0.621;0.907)	0.003	0.746 (0.619;0.899)	0.0021
Dox Re-treatment: Eligible vs. Not Eligible	0.797 (0.616;1.031)	0.0838	0.837 (0.652;1.074)	0.161	0.817 (0.635;1.05)	0.1138
Interaction: Treatment and Dox Re-treatment	1.032 (0.75;1.42)	0.8455	0.967 (0.709;1.318)	0.8322	0.974 (0.712;1.331)	0.8665

Parameter	30 Days		183 Days	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Treatment: AA vs. Placebo	0.744(0.614;0.900)	0.0021	0.712(0.604;0.841)	<.0001
Dox Re-treatment: Eligible vs. Not Eligible	0.820(0.640;1.051)	0.1138	0.64(0.469;0.875)	0.0051
Interaction: Treatment and Dox Re-treatment	0.992(0.728;1.351)	0.8665	1.196(0.813;1.759)	0.3642

A detailed summary of OS analyses for all subgroups is provided in sections below.

**Overall Survival: 91-day window between docetaxel discontinuation and next chemo therapy**

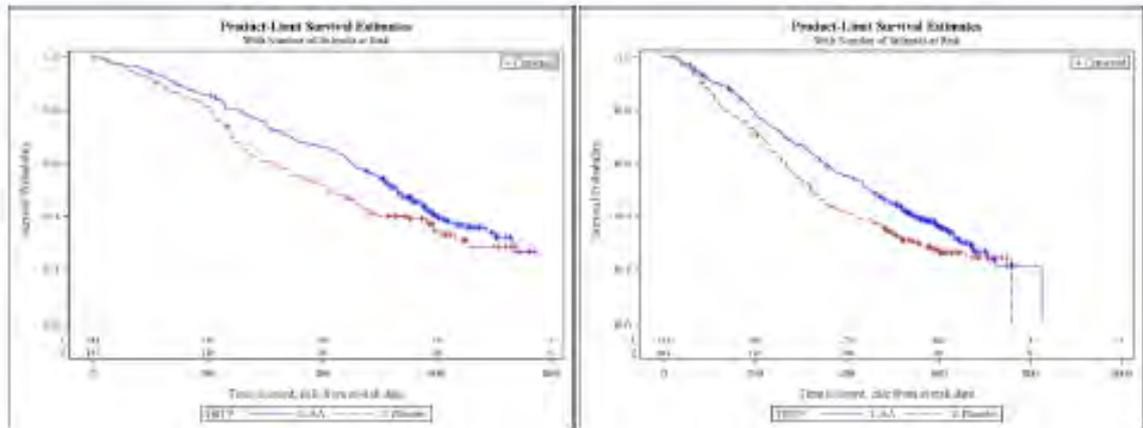
**Table 5 Overall survival-stratified analysis updated data – (91 Days Cutoff)**

	Eligible for Retreatment		NOT Eligible for Retreatment	
	AA (N=284)	Placebo (N=137)	AA (N=513)	Placebo (N=261)
Subjects randomized	284	137	513	261
Death	168 (59.2%)	88 (64.2%)	333 (64.9%)	186 (71.3%)
Censored	116 (40.8%)	49 (35.8%)	180 (35.1%)	75 (28.7%)
Overall survival (days)				
25th percentile (95% CI)	302 (261, 349)	411 (329, 485)	227 (200, 257)	180 (134, 219)
Median (95% CI)	531 (492, 577)	223 (200, 260)	449 (415, 492)	324 (283, 364)
75th percentile (95% CI)	-	-	709 (669, 825)	658 (540, 760)
6-month survival rate (SE)	0.8653 (0.0203)	0.8377 (0.0317)	0.8261 (0.0169)	0.7455 (0.0271)
12-month survival rate (SE)	0.6748 (0.028)	0.5467 (0.0430)	0.5760 (0.0240)	0.4329 (0.0309)
18-month survival rate (SE)	0.4723 (0.0304)	0.4017 (0.0426)	0.4004 (0.0222)	0.3000 (0.0292)
p-value	0.0264		0.0006	
Hazard Ratio (95% CI)	0.739 (0.566, 0.965)		0.727 (0.605, 0.873)	

**Figure 2 Overall Survival**  
(91-day window between discontinuation and next chemo therapy)

Eligible

Not Eligible



**Overall Survival: 30-day window between docetaxel discontinuation and next chemo therapy**

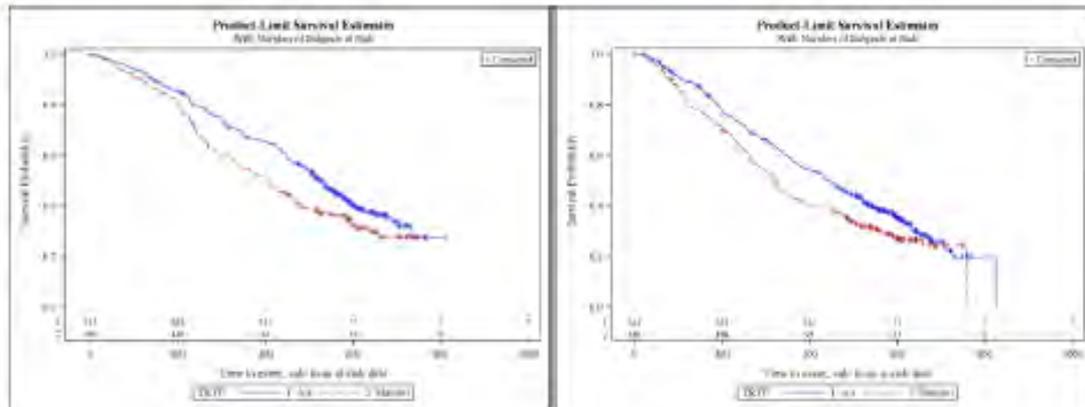
**Table 6 Overall survival-stratified analysis updated data – (30 Days)**

	Eligible for Retreatment		NOT Eligible for Retreatment	
	AA (N=333)	Placebo (N=160)	AA (N=464)	Placebo (N=238)
Subjects randomized	333	160	464	238
Death	196 (58.9%)	106 (66.3%)	305 (65.7%)	168 (70.6%)
Censored	137 (41.1%)	54 (33.8%)	159 (34.3%)	70 (29.4%)
Overall survival (days)				
25th percentile (95% CI)	300 (249, 342)	223 (200, 251)	225 (196, 257)	177 (126, 213)
Median (95% CI)	531 (488, 575)	407 (329, 466)	445 (393, 485)	321 (282, 359)
75th percentile (95% CI)	-	-	705 (643, 825)	658 (547, 760)
6-month survival rate (SE)	0.8670 (0.0187)	0.8360 (0.0294)	0.8207 (0.0179)	0.7376 (0.0286)
12-month survival rate (SE)	0.6677 (0.0260)	0.5367 (0.0398)	0.5707 (0.0232)	0.4285 (0.0324)
18-month survival rate (SE)	0.4692 (0.0281)	0.3736 (0.0389)	0.3951 (0.0233)	0.3095 (0.0308)
p-value	0.0084		0.0017	
Hazard Ratio (95% CI)	0.720 (0.564, 0.919)		0.733 (0.604, 0.890)	

**Figure 3 Overall Survival**  
(30-day window between discontinuation and next chemo therapy)

Eligible

Not Eligible



**Overall Survival: 45-day window between docetaxel discontinuation and next chemo therapy**

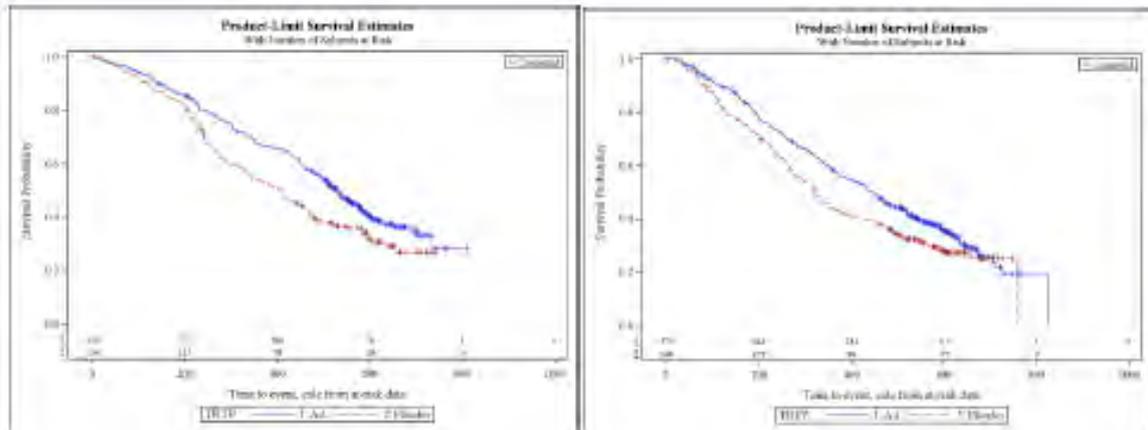
**Table 7 Overall survival-stratified analysis updated data – (45 Days Cutoff)**

	Eligible for Retreatment		NOT Eligible for Retreatment	
	AA (N=322)	Placebo (N=154)	AA (N=475)	Placebo (N=244)
Subjects randomized	322	154	475	244
Death	189 (58.7%)	103 (66.9%)	312 (65.7%)	171 (70.1%)
Censored	133 (41.3%)	51 (33.1%)	163 (34.3%)	73 (29.9%)
Overall survival (days)				
25th percentile (95% CI)	300 (249, 343)	229 (203, 251)	225 (196, 258)	176 (126, 213)
Median (95% CI)	531 (492, 575)	407 (327, 466)	445 (405, 483)	324 (283, 364)
75th percentile (95% CI)	NE	NE	705 (648, 825)	760 (559, 760)
6-month survival rate (SE)	0.8656 (0.0191)	0.8427 (0.0295)	0.8227 (0.0177)	0.7359 (0.0283)
12-month survival rate (SE)	0.6688 (0.0265)	0.5381 (0.0405)	0.5722 (0.0230)	0.4303(0.0320)
18-month survival rate (SE)	0.4704 (0.0285)	0.3683 (0.0396)	0.3960 (0.0231)	0.3144 (0.0305)
p-value	0.0075		0.0022	
Hazard Ratio (95% CI)	0.713 (0.556, 0.914)		0.742 (0.612, 0.898)	

**Figure 4 Overall Survival**  
(45-day window between discontinuation and next chemo therapy)

Eligible

Not Eligible



**Overall Survival: 60-day window between doxetacel discontinuation and next chemo therapy**

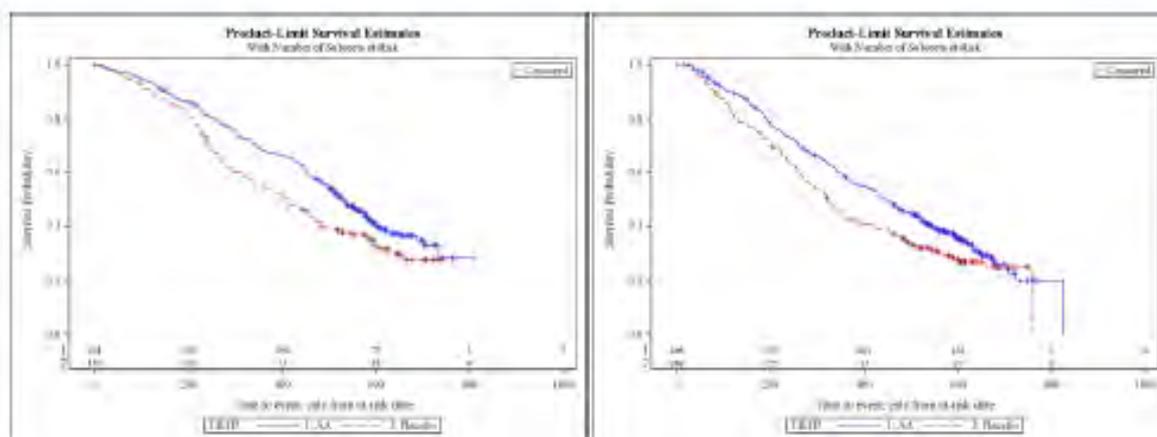
**Table 8 Overall survival-stratified analysis updated data – (60 Days Cutoff)**

	Eligible for Retreatment		NOT Eligible for Retreatment	
	AA (N=301)	Placebo (N=150)	AA (N=496)	Placebo (N=248)
Subjects randomized	301	150	496	248
Death	176 (58.5%)	99 (66.0%)	325 (65.5%)	175 (70.6%)
Censored	125 (41.5%)	51 (34.0%)	171 (34.5%)	73 (29.4%)
Overall survival (days)				
25th percentile (95% CI)	303 (261, 348)	229 (203, 260)	225 (198, 257)	176 (126, 206)
Median (95% CI)	531 (492, 577)	410 (329, 477)	445 (408, 485)	324 (283, 359)
75th percentile (95% CI)	NE	NE	705 (649, 825)	658 (559, 760)
6-month survival rate (SE)	0.8695 (0.0195)	0.8451 (0.0297)	0.8222 (0.0173)	0.7361 (0.0281)
12-month survival rate (SE)	0.6757 (0.0272)	0.5459 (0.0410)	0.5722 (0.0225)	0.4274 (0.0317)
18-month survival rate (SE)	0.4740 (0.0295)	0.3784 (0.0403)	0.3970 (0.0226)	0.3091 (0.0301)
p-value	0.0079		0.0015	
Hazard Ratio (95% CI)	0.709 (0.550, 0.914)		0.738 (0.611, 0.890)	

**Figure 5 Overall Survival (60-day window between discontinuation and next chemo therapy)**

Eligible

Not Eligible



Overall Survival: 183-day window between doxetacel discontinuation and next chemo therapy

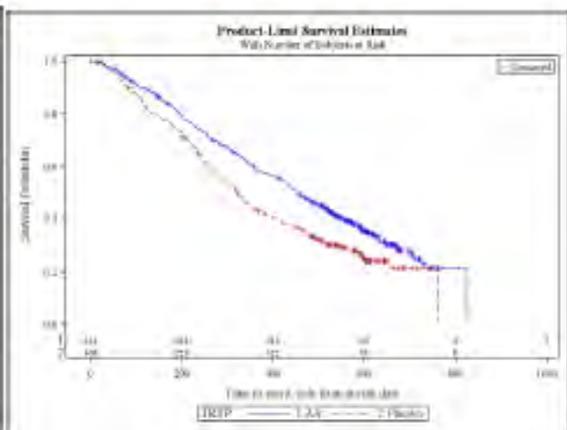
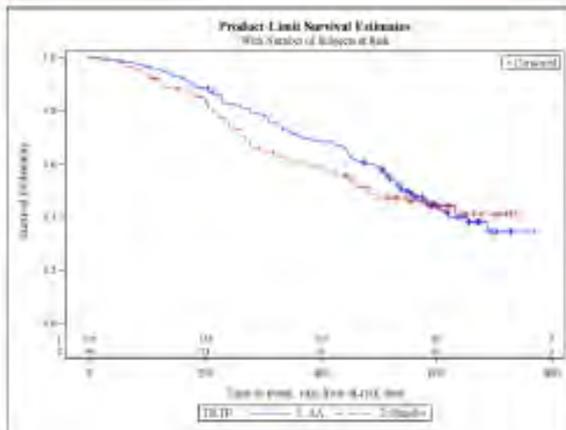
**Table 9** Overall survival-stratified analysis updated data – (183 Days Cutoff)

	Eligible for Retreatment		NOT Eligible for Retreatment	
	AA (N=176)	Placebo (N=90)	AA (N=621)	Placebo (N=308)
Subjects randomized	176	90	621	308
Death	97 (55.1%)	49 (54.4%)	404 (65.1%)	225 (73.1%)
Censored	79 (44.9%)	41 (45.6%)	217 (34.9%)	83 (26.9%)
Overall survival (days)				
25th percentile (95% CI)	331 (275, 423)	239 (203, 293)	232 (204, 260)	185 (150, 218)
Median (95% CI)	547 (509, 615)	482 (381, NE)	454 (430, 494)	325 (288, 357)
75th percentile (95% CI)	NE	NE	709 (673, 825)	601 (540, 760)
6-month survival rate (SE)	0.8910 (0.0236)	0.8645 (0.0364)	0.8257 (0.0153)	0.7519 (0.0247)
12-month survival rate (SE)	0.6990 (0.0349)	0.6029 (0.0521)	0.5865 (0.0200)	0.4340 (0.0285)
18-month survival rate (SE)	0.4984 (0.0387)	0.4737 (0.0536)	0.4057 (0.0202)	0.2946 (0.0266)
p-value	0.331		<0.0001	
Hazard Ratio (95% CI)	0.836 (0.582, 1.200)		0.712 (0.603, 0.840)	

**Figure 6** Overall Survival  
(183-day window between discontinuation and next chemo therapy)

Eligible

Not Eligible



### 3. IQWiG-Auswertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen

A11-20 Abirateronacetat

20.03.2012

1	Einleitung .....	1
2	Fragestellungen.....	1
3	Zusammenfassung des Ergebnisses der Bewertung.....	1
4	Vorgehen bei der Prüfung .....	2
5	Ergebnisse der Prüfung .....	2
5.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) .....	2
5.2	Fatigue (BFI).....	7
6	Anmerkung zu den Unterlagen in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers .....	12

#### 1 Einleitung

In der Sitzung der AG 35a am 13.3.2012 wurden im Beschlussentwurf für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat für drei Endpunkte vom IQWiG-Bericht abweichende bzw. den IQWiG-Bericht ergänzende Ergebnisse vorgestellt. Diese Änderungen haben sich aus dem Stellungnahmeverfahren ergeben. Das IQWiG wurde gebeten, eine Einschätzung dieser Ergebnisse zur Verfügung zu stellen.

#### 2 Fragestellungen

Aus dieser Anfrage ergeben sich folgende Fragestellungen:

- 1) Bewertung der vom IQWiG-Bericht abweichenden Daten zur Zeit bis zur Schmerzprogression (gemessen mit dem BPI-SF) aus der Stellungnahme von Janssen-Cilag
- 2) Bewertung der den IQWiG-Bericht ergänzenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-P) aus der Stellungnahme von Janssen-Cilag
- 3) Bewertung der den IQWiG-Bericht ergänzenden Ergebnisse zu Fatigue (gemessen mit dem BFI) aus der Stellungnahme von Janssen-Cilag

#### 3 Zusammenfassung des Ergebnisses der Bewertung

Ad 1) Nach Rücksprache mit der Geschäftsstelle stellte sich heraus, dass die Ergebnisse des IQWiG-Berichts zur Zeit bis zur Schmerzprogression in der Stellungnahme des pU nicht adressiert werden. Die Verwendung von Daten, die von der Bewertung des IQWiG abweichen, ist deshalb nicht begründet. Der Beschlussentwurf sollte auf die Ergebnisse des IQWiG-Berichts zurückgreifen.

Ad 2) Aus Sicht des Instituts sind die vorgelegten Ergebnisse wegen unklarer Analysemethoden bzw. wegen der post-hoc definierten nicht robusten Responsekriterien nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron zu machen.

Ad 3) Aus Sicht des Instituts sind die vorgelegten Ergebnisse wegen unklarer Analysemethoden bzw. wegen der post-hoc definierten nicht robusten Responsekriterien nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron zu machen.

#### 4 Vorgehen bei der Prüfung

Das vorliegende Dokument berücksichtigt die Stellungnahme von Janssen-Cilag sowie die darin zitierte Arbeit von Hao 2011. Die Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) und zur Fatigue (BFI) umfasst folgende Schritte:

- Prüfung der Validität des verwendeten Fragebogens
- Auflistung und Prüfung der vorgelegten Operationalisierungen der Endpunkte einschließlich der Definitionen der verwendeten Responderkriterien
- Auflistung und Prüfung der vorgelegten statistischen Auswertungen
- Einschätzung des Verzerrungspotenzials
- Bewertung der Ergebnisse

#### 5 Ergebnisse der Prüfung

Bei den vorgelegten Auswertungen handelt es sich um in der Mehrzahl um post-hoc Analysen der Daten der Studie COU-AA-301, die zusätzlich zu den im Studienprotokoll prä-spezifizierten Analysen zu diesen Endpunkten angefertigt wurden. Aus methodischer Sicht sind diese post-hoc Analysen mit einem höheren Risiko für eine Verzerrung belastet als prä-spezifizierte Analysen. Es ist deshalb zu prüfen, ob die vorgelegten post-hoc Analysen Festlegungen enthalten, die potenziell die Ergebnisse verzerren.

In dieser Situation sind insbesondere die post-hoc durchgeführten Responder-Analysen kritisch zu bewerten. Die Festlegung eines Responsekriteriums post hoc stellt aufgrund einer möglicherweise ergebnisgesteuerten Auswahl des Kriteriums ein Verzerrungspotenzial dar. Ob eine Responderanalyse in dieser Situation herangezogen werden kann, hängt wesentlich davon ab, ob die Auswahl des Responsekriteriums robust und wenig anfällig für eine ergebnisgesteuerte Definition dieses Kriteriums ist. Das wäre z.B. dann der Fall, wenn das Responsekriterium methodisch adäquat empirisch erhoben und etabliert wäre.

##### 5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde die Nichtberücksichtigung der Daten zum FACT-P aus dem Dossier wie folgt begründet (S. 41):

*Siehe auch Abschnitt 2.7.2.2 bezüglich der Unklarheiten zur validierten Version des Fragebogens (Version 3) und der innerhalb der Studie verwendeten Version (Version 4).*

*Darüber hinaus beruht die seitens des pU dargestellte Responderanalyse auf der Auswertung einer Subgruppe (Patienten mit einem Gesamtscore  $\leq 122$  zu Beginn der Studienbehandlung). Der pU begründet die Beschränkung der Analyse auf die Subgruppe sowie den Trennwert für*

die Definition der Subgruppe nicht. Er legt auch keinen Interaktionstest vor, der die Beurteilung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal erlaubt. Es gibt keine Responderanalyse der gesamten ITT-Population. Damit ist die vorgelegte Analyse nicht für die gesamte Studienpopulation aussagekräftig bzw. heranziehbar. Gleichzeitig ist wegen der fehlenden Begründung der Trennwerte und der fehlenden Angaben zur Interaktion auch keine valide Aussage für eine Subgruppe von Patienten möglich.

Die im Studienbericht (Modul 5) vorliegenden Auswertungen zu Mittelwerten der Gesamtpopulation konnten vom Institut ebenfalls nicht (ersatzweise) herangezogen werden, da im Verlauf der Studie über die Zahl der verstorbenen Patienten hinaus für einen großen Anteil von Patienten keine Daten ausgewertet wurden.

#### Validität des verwendeten Fragebogens (Version 4 des FACT-P)

In seiner Stellungnahme legt der pU ergänzende Informationen zur Validität der Version 4 des FACT-P vor. Der ergänzenden Argumentation kann gefolgt werden, die Ergebnisse der Studie COU-AA-301, die mit einem Fragebogen der Version 4 erhoben wurden, können in die Nutzenbewertung einfließen. Unabhängig davon sind die Operationalisierungen des Endpunkts und die Auswertungen zu prüfen.

#### Operationalisierungen der Endpunkte zum FACT-P

Im Studienprotokoll bzw. im Analyseplan der Studie COU-AA-301 wurde prä-spezifiziert, dass für den FACT-P der Gesamtscore und die Scores der Subskalen ausgewertet werden sollten. Dabei sollte die Scores für jede Visite mit dem Wert zu Studienbeginn verglichen werden. Weitere Operationalisierungen, z.B. eine Responderauswertung, wurden nicht beschrieben. Diese Operationalisierungen müssen deshalb als post-hoc Festlegungen eingestuft werden.

Die folgende Tabelle beschreibt die Operationalisierungen von Endpunkten zum FACT-P aus der Arbeit von Hao 2011, auf die der pU seine Stellungnahme stützt.

Operationalisierung	Kommentar
Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Auswertung stetiger Daten)	Prä-spezifizierte Analyse
Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P Degradation); Verschlechterung operationalisiert über Responsekriterium (definierte Verschlechterung)	Post-hoc Analyse Definition der Verschlechterung für den FACT-P total score (Responsekriterium): Abnahme des Scores um 10 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn bei mindestens einer Visite nach Studienbeginn (Hao 2011, S. 22) Begründung der Definition des Responsekriteriums (Hao 2011, S. 28): "Change thresholds for degradation and improvement on the PCS, the TOI, and the FACT-P Total scales were based upon an article which provided clinically meaningful change estimates in a prostate cancer

	<p>sample based upon an anchoring methodology (3 point, 9 point, and 10 point changes for the PCS, TOI, and FACT-P Total, respectively) (reference 6)"</p> <p>(Bewertung siehe unten)</p>
<p>Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P Improvement); Verbesserung operationalisiert über Responsekriterium (definierte Verbesserung); ausgehend von Teilpopulation mit Mindesteinschränkung der Lebensqualität</p>	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten mit einem FACT-P total score zu Studienbeginn von <math>\leq 122</math>.</p> <p>Definition der Verbesserung für den FACT-P total score (Responsekriterium): Zunahme des Scores um 10 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn bei mindestens einer Visite nach Studienbeginn (Hao 2011, S. 25)</p> <p>Begründung für den Trennwert für die Subgruppe der Patienten mit Einschränkung der Lebensqualität (Hao 2011, S. 29):</p> <p>„Maximum baseline scores for inclusion in improvement analyses for the FACT-P measures (see Table 4 above) were determined by subtracting one half standard deviation from mean scores of a validity sample of 96 prostate cancer patients (reference 10) This methodology was discussed with and approved by JANSSEN Pharmaceutical Companies of Johnson &amp; Johnson.”</p> <p>(Bewertung siehe unten)</p>

#### Auflistung und Prüfung der vorgelegten Auswertungsmethoden

Der pU legt mit der Stellungnahme verschiedene Auswertungen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) vor. Bei diesen Auswertungen handelt es sich um post-hoc geplante Analysen (siehe auch Abschnitt zur Operationalisierung der Endpunkte), die im Studienprotokoll bzw. im Analyseplan der Studie COU-AA-301 nicht beschrieben wurde.

Auswertungen	Kommentar
<p>Änderung des Scores zwischen Studienbeginn und jeder Visite sowie zwischen Studienbeginn und Studienende (letzte Visite)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• repeated measures models</li> <li>• mixed effects and joint mixed effects &amp; log time-to-dropout models</li> </ul>	<p>In den mit der Stellungnahme eingereichten Unterlagen (Hao 2011) sind zu beiden Analysen die Methoden im Sinne eines statischen Analyseplans (SAP) unzureichend beschrieben. Generell müssen die statistischen Modelle sowie die Modellannahmen genauer spezifiziert sein, um die Güte der Ergebnisse hinreichend erschöpfend einschätzen zu können.</p> <p>Spezielle Punkte:</p> <p>Die Ergebnisse aus den „repeated measures models“ schwanken zwischen den einzelnen Visiten deutlich und die eingegangenen Patientenzahlen zu den verschiedenen Visiten sind vermutlich zu gering.</p> <p>Für die „mixed effects and joint mixed effects &amp; log time-to-dropout models“ bleiben die in die Analysen eingegangenen Patientenzahlen unklar.</p> <p>Insgesamt können beide Analysen aufgrund der Unklarheiten nicht berücksichtigt werden.</p>
<p>Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Lebensqualität (Responderanalyse)</p>	<p>Die Ergebnisse für die Endpunkte Verschlechterung der Lebensqualität und Verbesserung der Lebensqualität weisen zwischen den verschiedenen Auswertungen qualitative Diskrepanzen auf.</p>
<p>Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (basierend auf Responsekriterium)</p> <p>Auswertung stratifiziert nach ECOG-Wert (0 oder 1 vs. 2), Schmerzwert (vorhanden vs. nicht vorhanden), Anzahl früherer Chemotherapieerime (1 vs. 2) und Art der Progression (nur PSA vs. radiografisch).</p> <p>Zensierung der Patienten, die keine Verschlechterung der Lebensqualität hatten, zum Zeitpunkt ihrer letzten vorliegenden PRO-Erhebung.</p>	<p>Für die Verschlechterung der Lebensqualität gemessen anhand eines Responsekriteriums liegt bei der Analyse der Vierfeldertafel kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, wohingegen die Überlebenszeitanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität einen statistisch signifikanten Vorteil von Abirateron zeigt. Für die Verbesserung der Lebensqualität stellt sich ein umgekehrtes Bild dar. In der Analyse der Vierfeldertafel ist hier ein statistisch signifikanter Vorteil von Abirateron zu erkennen, während die adjustierte Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt. Diese Unterschiede sind nicht durch eine ggf. geringere Power in einer der Analysen zu erklären, da sich die Stärken der geschätzten Effekte ebenfalls deutlich unterscheiden.</p>
<p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität (Responderanalyse), ausgehend von Teilpopulation mit Mindestbeschränkung der Lebensqualität</p>	<p>Der pU gibt an, Patienten, die keine Verschlechterung der Lebensqualität hatten, zum Zeitpunkt ihrer letzten vorliegenden PRO-Erhebung zensiert zu haben. Es ist davon auszugehen, dass Zensierungen vorlagen. In dieser Situation stellt die Auswertung der Vierfeldertafeln kein adäquates Vorgehen dar. Es müsste daher auf die Ergebnisse aus den adjustierten Überlebenszeitanalysen zurückgegriffen werden.</p>
<p>Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf Responsekriterium); ausgehend von Teilpopulation mit Mindestbeschränkung der Lebensqualität</p> <p>Auswertung stratifiziert nach ECOG-Wert (0 oder 1 vs. 2), Schmerzwert (vorhanden vs. nicht vorhanden), Anzahl früherer Chemotherapieerime (1 vs. 2) und Art der Progression (nur PSA vs. radiografisch).</p> <p>Zensierung der Patienten, die keine Verschlechterung der Lebensqualität hatten, zum Zeitpunkt ihrer letzten vorliegenden PRO-Erhebung.</p>	<p>Des Weiteren gilt aber für alle Analysen der Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand eines Responsekriteriums weiterhin, dass sie auf einer Teilpopulation mit Mindestbeschränkung der Lebensqualität beruhen und daher nicht berücksichtigt werden können.</p>

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Bewertung des Verzerrungspotenzials der vorgelegten Auswertungen für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P

Studie COU-AA-301 Auswertung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Auswertung stetiger Daten (verschiedene Modelle)	niedrig	ja	unklar	unklar	ja <sup>1</sup>	hoch
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der Lebensqualität	niedrig	ja	nein	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität	niedrig	ja	ja	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität	niedrig	ja	nein <sup>3</sup>	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität	niedrig	ja	nein <sup>3</sup>	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
1: Methodik der Bewertung unzureichend beschrieben						
2: Responderauswertung mit post-hoc Definition eines Responsekriteriums; Eignung des Responsekriteriums unklar						
3: Auswertung einer Teilpopulation						

Bewertung der Ergebnisse

Die Auswertungen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P greifen generell auf eine Teilpopulation mit einer Mindesteinschränkung der Lebensqualität zu Studienbeginn zurück und können deshalb für eine Aussage zur Gesamtpopulation nicht berücksichtigt werden. Der Trennwert für die Teilpopulation erscheint nicht ausreichend begründet. Darüber hinaus bleibt die Eignung des Responsekriteriums (das die Verbesserung definiert) unklar. Da es sich bei den vorgelegten Daten um eine post-hoc Auswertung handelt, ist diese Unklarheit besonders kritisch.

Die Auswertungen zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt. Die Kritik an der Einschränkung auf eine Teilpopulation greift für diese Auswertung also nicht. Der pU legt für den Endpunkt Verschlechterung der Lebensqualität zwei verschiedene Responderanalysen vor. Diese Analysen beschreiben den Anteil von Patienten mit einer definierten Verschlechterung der Lebensqualität. In der vorliegenden Situation stellt die eine der Auswertungen (Auswertung

auf Basis von Vierfeldertafeln) kein adäquates Vorgehen dar (siehe oben). Die zweite Responderanalyse verwendet zwar ein geeignetes biometrisches Verfahren (adjustierte Überlebenszeitanalyse), die Definition des Responsekriteriums schränkt jedoch auch die Aussagekraft dieser Analyse ein.

Der pU begründet die Auswahl des Responsekriteriums mit einer Arbeit, die ankerbasierte und verteilungsbasierte Methoden anwendet, um eine MID für den FACT-P zu bestimmen (Cella 2009). Die Autoren wählen dabei klinische Anker zu Studienbeginn, die nicht primär abbilden, wann ein Patient eine Änderung seines Zustands spürt (BAP (bone alkaline phosphatase), Hämoglobin, Karnofsky Index (=100 / < 100)). Auch der Vergleich der FACT-P-Werte zwischen Patientengruppen mit unterschiedlicher Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankungen, unterschiedlicher Rate an unerwünschten Ereignissen mit Bezug zu Schmerz und unterschiedlicher Überlebensdauer ist fraglich geeignet, zu bestimmen, welche Änderung des FACT-P Scores von Patienten als relevant wahrgenommen wird. Eine direkte Befragung der Patienten berichten die Autoren nicht. Aus Sicht des Instituts verbleibt aus der Arbeit eine Unsicherheit, inwieweit die abgeleitete MID von 6 bis 10 Punkten geeignet ist, relevante Änderungen aus Patientensicht abzubilden und damit als Responsekriterium verwendet werden kann.

Die potenzielle Verzerrung durch ein post-hoc definiertes Responsekriterium (für eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der Lebensqualität), dessen Eignung darüber hinaus unklar bleibt, könnte durch die Auswertung der stetigen Daten zur Beschreiben der Änderung der mit dem FACT-P erhobenen Scores vermieden werden. Die Auswertung der stetigen Daten entspricht darüber hinaus der prä-spezifizierten Analyse (die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen konnten wegen der geringen Patientenzahl in der Auswertung allerdings nicht berücksichtigt werden). Der pU legt mit der Stellungnahme zusätzliche Analysen der stetigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese Analysen können allerdings wegen Unklarheiten in der Analysemethodik und bezüglich der eingeschlossenen Patienten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt sind die Daten aus Sicht des Instituts nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu machen.

## 5.2 Fatigue (BFI)

In der Dossierbewertung des IQWiG wurde die Nichtberücksichtigung der Daten zur Fatigue (gemessen mit dem BFI) aus dem Dossier wie folgt begründet (S. 42):

*Der pU berichtet Daten zum Brief Fatigue Inventory (BFI). Es werden Daten zu „BFI Intensität“ und „BFI Interferenz“ operationalisiert als „Verbesserung“ und „Progression“ dargestellt. Diese Operationalisierungen werden jedoch nicht definiert, weshalb eine Überprüfung der zur Dichotomisierung verwendeten Kriterien nicht möglich ist.*

*Außerdem wird nicht klar, weshalb nur etwa 50 % der Patienten der ITT Population in die Analyse (Tabelle 4 I2I, Modul 4) eingegangen sind.*

Validität des verwendeten Fragebogens (BFI)

Der Fragebogen in der im Dossier verwendeten Version ist validiert (Mendoza 1999).

Operationalisierungen der Endpunkte zum BFI

Im Studienprotokoll bzw. im Analyseplan der Studie COU-AA-301 wird beschrieben, dass die Daten zur Fatigue gemessen mit dem BFI deskriptiv für jede Visite ausgewertet werden sollen. Weitergehende Operationalisierungen und Auswertungen für die Daten des BFI wurden nicht prä-spezifiziert. Die vorgelegten Operationalisierungen müssen deshalb bis auf die Auswertung der stetigen Daten (Änderung im Vergleich zu Studienbeginn) als post-hoc Festlegungen eingestuft werden.

Die folgende Tabelle beschreibt die Operationalisierungen von Endpunkten zur Fatigue aus der Arbeit von Hao 2011, auf die der pU seine Stellungnahme stützt.

Operationalisierung	Kommentar
Änderung der Fatigue und der Einschränkung durch Fatigue (Auswertung stetiger Daten)	Prä-spezifizierte Analyse
Zunahme der maximalen Fatigue-Intensität (worst fatigue intensity progression); Zunahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Verschlechterung)	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Definition Response (Hao 2011, S. 23):            “Responders had two consecutive follow-up visits where the score on BFI Item #3 (Worst fatigue in last 24 hours) had increased by at least 2 points since baseline.”</p> <p>Begründung für die Definition des Responsekriteriums (Hao 2011, S. 28):            “The methodology described below for selecting change thresholds for progression and palliation of the BFI fatigue measures was adopted after a discussion with the developer of the BFI, Dr. Charles S. Cleeland, and approved by JANSSEN Pharmaceutical Companies of Johnson &amp; Johnson.</p> <p>The decision to use a minimum change of 2 points in the definitions of progression and palliation for the Worst Fatigue Intensity item was based upon the distributional characteristics of baseline scores on that item. The baseline standard deviation of the Worst Fatigue item score for study 301 was about 2.6. One half of the standard deviation would correspond to a 0.5 effect size, the value often used to justify threshold values of important change based upon a distributional methodology. Thus, a change of about 1.3 points on the BFI Worst Fatigue item could be considered an important change. However, the response options for the Worst Fatigue item are 11 choices running from zero (0) to ten (10). Thus, since recording a change of 1.3 points was not possible, a change of 2 points was required to record important change.”</p> <p>(Bewertung siehe unten)</p>
Zeit bis zur Zunahme der maximalen Fatigue-Intensität (time to worst fatigue intensity progression); Zunahme operationalisiert über Responsekriterium	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Da die Analyse auf dem gleichen Responsekriterium beruht wie die Zunahme der maximalen Fatigue-</p>

(definierte Verschlechterung)	Intensität, gilt die gleiche Einschränkung.
Zunahme der Beeinträchtigung durch Fatigue (fatigue interference progression); Zunahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Verschlechterung)	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Definition Response (Hao 2011, S. 23):          "Responders had two consecutive follow-up visits where the score on the BFI Interference scale had increased by at least 1.25 points since baseline."</p> <p>Begründung für die Definition des Responsekriteriums (Hao 2011, S. 29):          „Likewise, the decision to use a minimum change of 1.25 points in the definitions of progression and palliation for the Fatigue Interference scale was based upon the distributional characteristics of baseline scores. It was determined that 1.25 points was roughly one half the standard deviation of baseline scores (equivalent to an effect size of 0.5), the value often used to justify threshold values of important change based upon a distributional methodology."</p> <p>(Bewertung siehe unten)</p>
Zeit bis zur Zunahme der Beeinträchtigung durch Fatigue (fatigue interference progression); Zunahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Verschlechterung)	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Da die Analyse auf dem gleichen Responsekriterium beruht wie die Zunahme der Beeinträchtigung durch Fatigue, gilt die gleiche Einschränkung.</p>
Abnahme der maximalen Fatigue-Intensität (worst fatigue intensity palliation); Abnahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Verbesserung), Bewertung in einer Teilpopulation mit Mindest-Fatigue-Intensität	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Definition Response (Hao 2011, S. 25):          "Eligible subjects had a baseline score of 5 or higher on BFI Item #3 (Worst fatigue in last 24 hours). Responders had two consecutive follow-up visits where the score on BFI Item #3 had decreased by at least 2 points since baseline."</p> <p>Begründung für den Trennwert für die Subgruppe der Patienten mit Mindest-Fatigue-Intensität (Hao 2011, S. 29):          "The minimum baseline score requirement of 5 for inclusion in palliation analyses of the worst fatigue intensity item and the fatigue interference scale was determined based on discussion with the developer of the BFI, Dr. Charles S. Cleeland. Based on his knowledge and experience with the BFI, this was the level that he felt was indicative of meaningful fatigue. This methodology was discussed with and approved by JANSSEN Pharmaceutical Companies of Johnson &amp; Johnson."</p> <p>(Bewertung siehe unten)</p>
Zeit bis zur Abnahme der maximalen Fatigue-Intensität (time to worst fatigue intensity palliation); Abnahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Abnahme der maximalen Intensität), Bewertung in einer Teilpopulation	<p>Post-hoc Analyse</p> <p>Da die Analyse auf dem gleichen Responsekriterium beruht wie die Abnahme der Beeinträchtigung durch Fatigue, gilt die gleiche Einschränkung.</p>

<p>Abnahme der Beeinträchtigung durch Fatigue (fatigue interference palliation); Abnahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Abnahme der Beeinträchtigung), Bewertung in einer Teilpopulation Mindest-Beeinträchtigung</p>	<p>Post-hoc Analyse          Definition Response (Hao 2011 S. 26):          "Eligible subjects had a baseline score of 5 or higher on the BFI Interference scale. Responders had two consecutive follow-up visits where the score on the BFI Interference scale had decreased by at least 1.25 points since baseline."          Begründung für den Trennwert für die Subgruppe der Patienten mit Mindest-Beeinträchtigung (Hao 2011, S. 29):          "The minimum baseline score requirement of 5 for inclusion in palliation analyses of the worst fatigue intensity item and the fatigue interference scale was determined based on discussion with the developer of the BFI, Dr. Charles S. Cleeland. Based on his knowledge and experience with the BFI, this was the level that he felt was indicative of meaningful fatigue. This methodology was discussed with and approved by JANSSEN Pharmaceutical Companies of Johnson &amp; Johnson."          (Bewertung siehe unten)</p>
<p>Zeit bis zur Abnahme der Beeinträchtigung durch Fatigue (fatigue interference palliation); Abnahme operationalisiert über Responsekriterium (definierte Abnahme der Beeinträchtigung), Bewertung in einer Teilpopulation</p>	<p>Post-hoc Analyse          Da die Analyse auf dem gleichen Responsekriterium beruht wie die Abnahme der Beeinträchtigung durch Fatigue, gilt die gleiche Einschränkung.</p>

### Auflistung und Prüfung der vorgelegten Auswertungsmethoden

Der pU legt mit der Stellungnahme verschiedene Auswertungen für den Endpunkt Fatigue (BFI) vor. Er verwendet dabei für die oben beschriebenen Operationalisierungen der Endpunkte zu Fatigue die gleichen Auswertungsstrategien wie für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P). Bei diesen Auswertungen handelt es sich um post-hoc geplante Analysen, da die Art der Auswertung der Daten zu Fatigue im Studienprotokoll bzw. im Analyseplan der Studie COU-AA-301 nicht beschrieben wurde.

Für die Auswertungen des Endpunkts Fatigue gelten die gleichen Aussagen wie für den Endpunkt FACT-P. Stetige Daten können aufgrund von Unklarheiten in Methodik und Ergebnissen nicht berücksichtigt werden. Bei der Auswertung mithilfe eines Responsekriteriums liegen diskrepante Ergebnisse zwischen den Auswertungen der Vierfeldertafeln und den Überlebenszeitanalysen vor. In dieser Situation mit zensierten Beobachtungen stellt die Auswertung der Vierfeldertafeln kein adäquates Vorgehen dar und es müsste daher auf die Ergebnisse aus den adjustierten Überlebenszeitanalysen zurückgegriffen werden. Voraussetzung für die Berücksichtigung der Überlebenszeitanalysen ist allerdings die Verwendung eines adäquaten Responsekriteriums.

Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Bewertung des Verzerrungspotenzials der vorgelegten Auswertungen für Fatigue gemessen mit dem BFI

Studie COU-AA-301 Auswertung	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Auswertung stetiger Daten (verschiedene Modelle)	niedrig	ja	unklar	unklar	ja <sup>1</sup>	hoch
Anteil der Patienten mit einer Zunahme der max. Fatigue-Intensität	niedrig	ja	nein	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Zeit bis zur Zunahme der max. Fatigue-Intensität	niedrig	ja	ja	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Anteil der Patienten mit einer Zunahme der Beeinträchtigung durch Fatigue	niedrig	ja	nein	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Zeit bis zur Zunahme der Beeinträchtigung durch Fatigue	niedrig	ja	ja	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der max. Fatigue-Intensität	niedrig	ja	nein <sup>3</sup>	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Zeit bis zur Abnahme der max. Fatigue-Intensität	niedrig	ja	nein <sup>3</sup>	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Anteil der Patienten mit einer Abnahme der Beeinträchtigung durch Fatigue	niedrig	ja	nein <sup>3</sup>	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
Zeit bis zur Abnahme der Beeinträchtigung durch Fatigue	niedrig	ja	nein <sup>3</sup>	unklar	ja <sup>2</sup>	hoch
1: Methodik der Bewertung unzureichend beschrieben						
2: Responderauswertung mit post-hoc Definition eines Responsekriteriums; Eignung des Responsekriteriums: unklar						
3: Auswertung einer Teilpopulation						

Bewertung der Ergebnisse

Die Auswertungen zur Abnahme der maximalen Fatigue-Intensität und der Beeinträchtigung durch Fatigue greifen generell auf eine Teilpopulation mit einer Mindestintensität von Fatigue bzw. einer Mindesteinschränkung durch Fatigue zu Studienbeginn zurück und können deshalb

für eine Aussage zur Gesamtpopulation nicht berücksichtigt werden. Der Trennwert für die Teilpopulation basiert auf Expertenmeinung und ist damit insbesondere für eine post-hoc Festlegung nicht ausreichend begründet. Das Responsekriterium wird auf Basis der Verteilungseigenschaften der Daten zu Studienbeginn definiert. Dieses Vorgehen ist für eine post-hoc Festlegung eines Responsekriteriums nicht geeignet.

Die Auswertungen zur Zunahme der maximalen Fatigue-Intensität und der Beeinträchtigung durch Fatigue werden auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt. Die Kritik an der Einschränkung auf eine Teilpopulation greift deshalb für diese Auswertung nicht. Auch für die Zunahme der Fatigue wird das Responsekriterium jedoch ausgehend von den Verteilungseigenschaften der Werte der Fatigue zu Studienbeginn definiert. Während im Fall einer post-hoc Analyse eine Responderauswertung auf Basis eines empirisch erhobenen und etablierten Responsekriteriums ggf. mit Einschränkungen interpretiert werden kann, ist die für die Fatigue vorgelegte Responderauswertung hochgradig verzerrungsanfällig und deshalb aus Sicht des Instituts nicht geeignet verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron zu machen.

Für die vorgelegten Analysen stetiger Daten gelten die gleichen Einschränkungen wie für die Auswertungen zum FACT-P. Diese Analysen können wegen Unklarheiten in der Analysemethodik und bezüglich der eingeschlossenen Patienten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt sind die Daten aus Sicht des Instituts nicht geeignet, belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron bezüglich der Ausprägung von Fatigue zu machen.

## **6 Anmerkung zu den Unterlagen in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers**

Der pU legt mit seiner Stellungnahme ein Dokument mit umfangreichen Auswertungen zu drei Endpunkten (Schmerz (BPI-SF), Fatigue (BFI), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)) aus der Studie COU-AA-301 vor. Die Auswertungen beruhen auf dem finalen Datensatz der Studie (cut-off date 20.9.2010). Das ist der Datensatz, der auch in das Dossier des Herstellers eingegangen ist. Das Dokument mit den zusätzlichen Auswertungen ist mit September 2011 datiert. Damit stellen diese Auswertungen nicht primär eine Reaktion auf den Bericht des IQWiG zur Dossierbewertung (Veröffentlichung 2.1.2012) dar. Der pU verwendet ausgewählte Teile dieser Zusatzauswertungen, um der Kritik des IQWiG an den Daten im Dossier zu begegnen.

#### **4. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## Evidenzübersicht

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Prostatakarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2011 eingeschränkt und die Recherche am 26.04.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Eine systematische Zusatzrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, Evidenz-basierten systematischen Leitlinien und klinische Studien wurde am 18.08.2011 in den Datenbanken The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken) und MEDLINE (PubMed) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde nicht eingeschränkt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 176 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 14 Quellen eingeschlossen.

Die Evidenzsynopse enthält ergänzend drei pivotale Studien von besonderer Bedeutung, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Erstlinientherapie

Quelle	<b>Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin</b>
Cochrane Review: Shelley M et al. (2008)	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2006 nach RCTs/quasi RCTs ⇒ 47 RCTs wurden eingeschlossen (9 Studien n ≤ 50 Gesamtanzahl an Patienten, 11 Studien n = 51-100, 27 Studien n &gt; 100)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Population</u>: Patients with advanced prostate cancer refractory to hormone therapy (HRPC). The definition of hormone refractory may vary between trials, but in general patients that have one of the following: progressive measurable disease; at least one new lesion on bone scan; or biochemical progression as measured by serum PSA during castrate levels of testosterone will be considered hormone refractory. Symptomatic and asymptomatic patients will be included as well as trials including patients receiving prior chemotherapy. Chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer, or patients that have not received hormone therapy and therefore may be androgen dependent, will be the subject of a separate review.</li> <li>• <u>Intervention</u>: Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin)</li> <li>• <u>Primäre Endpunkte</u>: Gesamtüberleben, Krankheitsspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇒ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität</li> </ul>

## Hauptergebnisse:

### Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:

- Docetaxel vs. Docetaxel + Thalidomid (Phase II, n = 25 vs. 50): durchschnittliche Überlebenszeit von 14,7 Monaten und 28,9 Monaten (Kombinationstherapie), n.s., p = 0,05.
- Docetaxel + Prednison (+ Estramustin) vs. Mitoxantron + Prednison:
  - Drei Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Docetaxel + Prednison (Ø Median: 18,2; p < 0,005). Dabei war nur die dreiwöchige Therapieform mit Docetaxel stat. signifikant Überlegen, nicht aber die wöchentliche Gabe von Docetaxel (3 x wöchentlich: HR (Tod): 0,76; KI: 0,62-0,94; p = 0,009 vs. wöchentlich: HR: 0,91; KI: 0,75-1,11; p = 0,36).
  - Estramustin (als Single Therapie oder in Kombination): keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der verschiedenen Vergleichstherapien (Median: Estramustin: 5-23,5 Monate vs. Vergleichstherapien: 5-18 Monate). Estramustin + Paclitaxel vs. Paclitaxel: als einzige Therapieform ein leicht stat. signifikantes Ergebnis (Phase-II-Studie, n = 79 vs 84; p = 0,0049).
- Andere Chemotherapien: Mitoxantron, (5-FU, Doxorubicin, Vinorelbin, Cyclophosphamid) zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Vergleichstherapien hinsichtlich Gesamtüberleben (Ø Median Gesamtüberleben (Monate): 15,8 (Mitoxantron), 8,3 (Cyclophosphamid), 8,3 (5-FU), 10,1 (Doxorubicin)

### Sekundäre Endpunkte:

#### • Schmerzlinderung:

in 17 Studien nicht getestet und in 15 Studien nur als Kombinationsendpunkte (Kommentar der Autoren: Unterschiede in Definition von Schmerz, rekrutierten Patienten oder Studiendesign. Daher kein Vergleich möglich):

- 5-FU, Estramustin + Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) ⇒ 62%-76% Schmerzlinderung
- Hydroxyurea, Cyclophosphamid, Methotrexat und Cisplatin, Estramustin + Prednison, Prednison (Single), Docetaxel + Estramustin + Prednison, Estramustin (Single) ⇒ 22%-40% Schmerzlinderung

#### • Lebensqualität:

(4 von 47 eingeschlossenen Studien waren designed, um Lebensqualität zu messen):

- Mitoxantron + Prednison vs. Prednison (Single) (Tannock et al., 1996): Mitoxantron + Prednison zeigte eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Prednison allein in „overall well being“ (29% versus 12%, P= 0.01, gemessen mit “Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument“ und zwei “EORTC assessment protocols“).
- Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison: stat. signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei der dreiwöchigen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison (22% versus 13%, P = 0.009; gemessen mit “FACT-P questionnaire“), trotz erhöhter Toxizität von Docetaxel.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Behandlungsinduzierte Toxizität:</b> keine direkten Vergleichszahlen zwischen Substanzen aus Head-to-Head-Studien. In allen Studien waren Nebenwirkungen (z.B.: Myelosuppression, Kardiotoxizität, Alopezie) vertreten.</li> </ul> <p><b>Anmerkungen der Autoren:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nur zwei Studien vergleichen dieselbe Intervention, keine Meta-Analyse möglich, Review beschränkt auf eine quantitative Beschreibung der Studien.</li> <li>• Variabilität der Studienqualität: Gesamtüberleben nicht bei allen Studien als primärer Endpunkt. Gründe: viele Studien sind Phase-II-Studien, Follow-up-Zeit unzureichend oder nicht genügend Daten vorhanden</li> <li>• In älteren Studien schlechte "Response-Kriterien": objektives Ansprechen vs. PSA-Ansprechen</li> <li>• Viele Studien mit geringer Patientenzahl (n); Methodik zur Randomisierung in vielen Studien nicht erläutert; Verblindung nicht immer möglich (Unterschiede in Ablauf der Vergleichsarme)</li> <li>• Noch allgemeine Unklarheit ob PSA-Response unter Chemotherapie als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann.</li> </ul>
<p>NICE technology appraisal guidance (Stand 2009)</p>	<p><b>Docetaxel vs Mitoxantron (TAX327 Studie):</b></p> <p>Docetaxel plus prednisone or prednisolone was compared with mitoxantrone plus prednisone or prednisolone (Lit: Tannock et al. 2004 und Berthold 2008): Open-label, phase III RCT, enrolled 1006 men with metastatic prostate cancer with disease progression during hormonal therapy. The men were randomised to three chemotherapy arms, all of which received prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily: docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (335 patients); docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> administered weekly for the first 5 weeks in a 6-week cycle (334 patients); and mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (337 patients). Median length of follow-up was 21 months; high level of crossover between groups; 27% of patients randomised to the 3-weekly docetaxel group received mitoxantrone and 20% of patients randomised to the mitoxantrone group received docetaxel.</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Overall survival (primary end point):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. Median survival 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group vs. 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. No statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group (hazard ratio 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11)).</li> </ul>

**Quality of life:**

- Statistically significant benefit for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45,  $p = 0.009$ ) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56,  $p = 0.005$ ) for the weekly docetaxel group.

**Pain response:**

- Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group (35% [54/153] response; 95% CI 27 to 43%) compared with the mitoxantrone group (22% [35/157] response, 95% CI 16 to 29%), giving a relative risk of 1.58 (95% CI 1.1 to 2.27).

**Adverse events grade 3 or 4:**

- Higher proportion was reported for 3-weekly docetaxel (45.8%) than in the mitoxantrone group (34.6%). Adverse events were measured using the Common Toxicity Criteria of the US National Cancer Institute, reported for all 997 patients who received planned treatment.

**Docetaxel vs andere Komparatoren:**

(außer Mitoxantron + Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care:

- Docetaxel + corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:  
nur indirekter Vergleich: hazard ratio for death 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999).<sup>1</sup>
- Docetaxel in combination with estramustine ± prednisone, 2 RCTs:
  - Docetaxel + estramustine versus mitoxantrone + prednisone:  
statistically significant benefit in overall survival for docetaxel + estramustine (HR 0.80; 95% CI 0.67-0.97), Median survival 17.5 Mo vs 15.6 Monate ( $p = 0.02$ ). (Petrylak 2004)
  - Two different regimens of docetaxel + prednisone + estramustine versus mitoxantrone + prednisone:  
non-statistically significant reduction in death in the docetaxel groups. Non-statistically significant longer median survival in the docetaxel groups.<sup>2</sup>

**Erläuterungen:**

<sup>1</sup> **Docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone:** Meta-analyse von 3 RCTs comparing mitoxantrone plus a corticosteroid with corticosteroid alone. Although various health outcomes other than mortality were measured in those studies (including health-related quality of life and pain response in two of them), the only outcome suitable for the pooling of results was overall survival. The pooled estimate of the hazard ratio for death for mitoxantrone plus corticosteroid versus corticosteroid was 0.99 (95% CI 0.82 to 1.20). This was then compared indirectly, using appropriate statistical analysis, with that from the TAX327 study, giving an indirect hazard ratio for death for docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone (prednisone, prednisolone or hydrocortisone), of 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999). The Assessment Report notes that results of the adjusted indirect comparison should be interpreted with caution because the underlying trials differed in patient population and methodology.

	<p><sup>2</sup> <b>Docetaxel vs andere Komparatoren</b> (außer Mitoxantron + Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care: Two other RCTs that investigated the effects of docetaxel in combination with estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer were submitted in support of the efficacy of docetaxel and included in the Assessment Report. SWOG 9916 compared docetaxel plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. A statistically significant benefit, in terms of overall survival, was observed for the docetaxel plus estramustine group compared with the mitoxantrone plus prednisone group, with a hazard ratio for death of 0.80 (95% CI 0.67 to 0.97). Oudard and coworkers investigated two different regimens of docetaxel plus prednisone plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. There was a non-statistically significant reduction in the relative risk of death for patients in the docetaxel groups. The median survival was longer in the docetaxel groups than in the mitoxantrone group, but the difference was not statistically significant.</p>
<p>Systematischer Review: Winqvist et al. (2006)</p>	<p><b>Systematische Literaturreche</b> zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien)</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Docetaxel</b> (basierend auf 2 großen RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison</b> (Studie Tannock et al., 2004):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel + Prednison (3 x wöchentlich). Median survival: 18,9 vs. 16,5 Monate; HR=0,76; KI: 0,62-0,94; two-sided p-value: 0,009. Keine stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel in der wöchentlichen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison.</li> <li>○ <u>Pain response</u>: Stat. signifikanter Unterschied zugunsten Docetaxel + Prednison dreiwöchentlich (35% vs. 22%; p = 0,01); Trend zugunsten Docetaxel + Prednison wöchentlich (31% vs. 22 %; p = 0,08).</li> <li>○ <u>Lebensqualität (QoL)</u>: Stat. sign. Verbesserung unter Docetaxel bei sowohl dreiwöchentlicher als auch wöchentlicher Gabe (22% vs. 13%; p = 0,009 / 23% vs. 13%; p = 0,005).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Neutropenie unter Docetaxel + Prednison dreiwöchentlicher Gabe (32% und 22% vs. 1,5%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin(phosphat) (EMP) vs. Mitoxantron + Prednison</b> (Studie Petrylak et al., 2004):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel + EMP (Median survival: 17,5 vs. 15,6 Monate; HR = 0,80; KI: 0,67-0,97; two-sided p-value = 0,02); Stat. sign. Unterschied in der progressionsfreien Zeit (PFZ) zugunsten Docetaxel + EMP (Median PFZ: 6,3 vs. 3,2 Monate; HR: 0,73; KI: 0,63-0,86; two-sided p-value &gt; 0.0001).</li> <li>○ <u>Pain response</u>: Kein stat. Unterschied zwischen Docetaxel + EMP vs. Mitoxantron + Prednison.</li> <li>○ <u>QoL</u>: Keine Angaben.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Toxizität unter Docetaxel + EMP (53% vs. 33%), metabolische Störungen (6% vs. 1%), neurologische Ereignisse (7% vs. 2%).</li> </ul> </li> </ul>

### **Estramustin**

(basierend auf 6 RCTs; Estramustin wurde entweder gegen Placebo, ein orales Antiandrogen oder in Kombination mit einer Chemotherapie gegen die Chemotherapie allein, getestet)

- Gesamtüberleben: Alle Studien testeten auf Gesamtüberleben; keine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung für Estramustin.
- Schmerzlinderung: Estramustin zeigte keine Vorteile.
- QoL: Kein Vergleich möglich.
- Nebenwirkungen (Level 3-4): Klinisch signifikant vermehrte und schwerere gastrointestinale Nebenwirkungen unter Estramustin (keine Signifikanzangabe).

### **Mitoxantron**

Mitoxantron + Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) vs. Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) (basierend auf 3 RCTs ⇒ siehe Collins et al. 2006 für Einzelergebnisse der betreffenden Studien: Tannock et al., 1996; Berry et al., 2002; Kantoff et al., 1999)

- Gesamtüberleben: Alle Studien haben auf Gesamtüberleben getestet (nicht immer als primären Endpunkt). Keine Studie fand einen stat. signifikanten Unterschied. In zwei Studien stat. sign. Unterschied zugunsten Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison in der PFZ (8,1 vs. 4,1;  $p = 0,018$  / 3,7 vs. 2,3;  $p = 0,02$ ).
- Pain Response: Nur eine Studie (Tannock, 1996) mit Pain Response als primären Endpunkt. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison (Single) (29% vs 12%;  $p=0.01$ ).
- QoL: In zwei Studien (Tannock, 1996 & Kantoff, 1999) wurde QoL getestet. Verbesserung unter Mitoxantron + Prednison vs. Kortikosteroid (Prednison oder Hydrocortison) (keine Signifikanzangabe).
- Nebenwirkungen (Level 3-4): In allen Studien wurden Nebenwirkungen berichtet. Keine stat. Analyse dazu angegeben, nur quantitative Angabe

### **Weitere untersuchte Therapieformen**

- **Andere zytotoxische Mittel (Cisplatin, Methotrexate, EMP)** (basierend auf vier Studien):  
Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede.
- **Doxorubicin und Epirubicin** (basierend auf 5 RCTs):  
Hierzu nur eine Studie mit Gesamtüberleben als Endpunkt (stat. signifikante Verbesserung in Gesamtüberleben wenn 5-FU + Doxorubicin + Mitomycin-C kombiniert gegeben wurde und gegen eine fortlaufende Therapie mit denselben Substanzen (Median survival: 8,7 vs. 7,1 Monate;  $p = 0,025$ ) getestet wurde; Pain response erhoben zwei Studien. Stat. sign. Unterschied zugunsten Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid wenn gegen Hydroxyurea untersucht wurde (26% vs. 13 %;  $p = 0.048$ ). Keine Studie erhob QoL.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nicht-zytotoxische Mittel</b> (basierend auf sieben RCTs): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich Gesamtüberleben.</li> </ul>
<p>Systematischer Review: DeDosso et al. (2008)</p>	<p><b>Literaturrecherche</b> nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom</p> <p><b>Hauptergebnisse</b> (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen):</p> <p>Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison</b> (SWOG 9916): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p = 0,01)</li> <li>○ <u>Median Zeit bis zur Progression</u>: 6,3 Monate (Docetaxel + Estramustin + Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron + Prednison), p &lt; 0,001)</li> <li>○ <u>PSA response / objective response rate</u>: 50% Docetaxel vs. 27% Mitoxantron / 17% vs. 11%</li> <li>○ <u>QoL</u>: nicht evaluiert.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grade 3-4 oder Grade 5)</u>: kardiovaskuläre Nebenwirkungen 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische Nebenwirkungen 6% vs. 1% und neurologische Nebenwirkungen 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (p &lt; 0,05).</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel + Prednison</b> (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), <b>Docetaxel + Prednison</b> (wöchentlich – "Docetaxel 1w") vs. <b>Mitoxantron + Prednison</b> (dreiarmlige Studie, TAX 327): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 3w (median survival: 2,5 Monate (18,9 vs. 16,5); 24% Reduktion des Risikos auf Tod (HR: 0,76; p = 0,0009). Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 1w.</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; p &lt; 0,001)</li> <li>○ <u>QoL</u>: unter Docetaxel (3w und 1w) wurde eine Verbesserung (keine Signifikanzangabe) hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert (Docetaxel 3w 22%, Docetaxel 1w 23% vs. Mitoxantron 13%)</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grad 3-4)</u>: Neutropenie unter Docetaxel 3w stat. signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b> Verweis in Review auf zukünftige Therapieformen, wie Docetaxel kombiniert mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen und Docetaxel kombiniert mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen. Bisher nur Ergebnisse von laufenden/beendeten Phase-I/II-Studien sowie laufende/geplante Phase-III-Studien.</p>

Systematischer  
Review:  
Collins et al.  
(2006)

**Systematische Literaturrecherche** bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen

**Hauptergebnisse:**

Drei Studien mit Intervention Docetaxel:

- **Docetaxel + Prednison (3w und 1w) vs. Mitoxantron + Prednison** (⇒ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004):
  - Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).
- **Docetaxel (Intervention A = 3w; Intervention B = 2 x alle 3 Wochen) + Estramustin + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison** (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42):
  - Intervention A: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel vs. Mitoxantron (HR: 0,94; KI: 0,29-1,02). Keine Angaben oder stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Pain Response und QoL.
  - Intervention B: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (HR: 0,86; KI: 0,68-1,08)
- **Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison** (⇒ SWOG Studie von Petrylak et al., 2004):
  - Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).

Vier Studien mit Intervention Mitoxantron:

- **Mitoxantron + Prednison + Clodronat vs. Mitoxantron + Prednison + Placebo** (Ernst et al., 2003):
  - Keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden (alle Endpunkte).
- **Mitoxantron + Prednison vs. Prednison (2 RCTs: Tannock et al., 1996 (n = 161); Berry et al., 2002 (n = 120)):**
  - Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien).
- **Mitoxantron + Hydrocortison vs. Hydrocortison** (Kantoff et al., 1999 (n = 242)):
  - Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer Endpunkt in der Studie)

Die kombinierte Analyse der drei Studien zu Mitoxantron + Corticosteroid vs. Corticosteroid (allein) bestätigt die Einzelergebnisse der Studien und zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR: 0,99; KI: 0,82-1,20). Andere Endpunkte konnten nicht gepoolt werden, da sie in den drei Studien unterschiedlich gemessen wurden (Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben).

Zwei Studien (Tannock et al., 1996 und Kantof et al., 1999) haben Lebensqualität und Pain Response gemessen und stat. signifikante Ergebnisse zugunsten von Mitoxantron vs. Corticosteroid (keine Signifikanzangaben) identifiziert.

**Anmerkungen:**

Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.

**Zweitlinientherapie**  
(zum Teil retrospektive Datenlage)

Quelle	<b>Docetaxel, Mitoxantron</b>
Systematischer Review: Mathew & DiPaola (2007)	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu.</p> <p><b>Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Lin et al., 2006</b> (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Taxan-therapie, wurden zu entweder einer Mitoxantron + Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Primärer Endpunkt "PSA-Abfall <math>\geq</math> 50% bei mind. 25% der Zweitlinienpatienten"</u>: 20% (Mitoxantron + Prednison) vs. 17% (Ixabepilon) (95% KI: 9-35; medianes Gesamtüberleben 12.5 Monaten vs. 13 Monate; n = 41).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Retrospektive Daten:</b> Studie von Beekman et al., 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Studie von Lin et al., die Studie von Rosenberg et al., 2006 zeigte das eine umgekehrte Therapieform (Erstlinientherapie: Ixabepilon, nachfolgend: Taxantherapie) zu einer höheren PSA-Response führte (51%; n = 49)</p>
Systematischer Review: Chowdhury et al (2007)	<p><b>Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie</b> (Vorbehandlung mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Ohlmann &amp; Heidenreich, 2005</b> (Phase-II-Studie, n = 25): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Therapie mit Docetaxel reagiert haben, werden erneut/fortführend mit Docetaxel (wöchentlich) therapiert. Es zeigte sich bei 72% (18/25) der Patienten eine erneute PSA Response mit einer medianen Response-dauer von 5,6 Monaten (Range: 3-10 Monate).</li> </ul> </li> <li>• <b>Studie Eymard et al.</b> (2007; retrospektive Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 50 von 148 Patienten mit Docetaxel-Erstlinientherapie, erhielten Docetaxel weiterhin und wurden analysiert. 52% Erhielten Docetaxel als Zweitlinie und 48% als weitere Therapielinie. 24 (48%) der Patienten zeigten ein erneutes PSA-Ansprechen (PSA-Abfall von 50%, 95% KI: 34,1-61,8%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Di Lorenzo et al.</b> (2010; prospektive Phase-II-Studie; n = 45): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Docetaxel-Erstlinientherapie angesprochen haben, und dann eine Progression zeigten bekamen nach einem Chemotherapie-freien Intervall (ca. 5 Monate) weiterhin Docetaxel. Bei 11 Patienten (24.5%) wurde eine erneutes PSA-Ansprechen (&gt; 50% PSA-Abfall) gezeigt.</li> </ul> </li> </ul>

- **Loriot et al.** (2010; retrospektive Studie; N=39):
  - Docetaxel-Weiterbehandlung nach Docetaxel-Erstlinientherapie. Bei 38% der Patienten wurde ein erneutes PSA-Ansprechen gezeigt (PSA  $\geq$  50% Abfall; 95% KI: 23,3-55,3)
- **Ansari et al.** (2009; große retrospektive Serie; N= 107):
  - Wiederholte Gabe von Docetaxel bei vorherigem Ansprechen auf Docetaxel-Erstlinientherapie (dann Progress). Von den Patienten, die initial auf die Therapie mit einem PSA-Abfall angesprochen hatten, zeigten 90% bei der Zweitlinientherapie einen PSA-Abfall (von 50%) und 71% der Patienten bei der Drittlinientherapie.

**Docetaxel als Zweitlinientherapie nach Mitoxantron Progression** (keine Erstlinientherapie mit Docetaxel):

- **Joshua et al., 2005** (prospektiv, Phase-II-Studie; n = 20):
  - 45% (9/20) Patienten zeigten eine > 50% PSA-Reduktion (für mind. 1 Monat) mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten.
- **Saad et al., 2005** (prospektiv, Phase-II-Studie, n = 30):
  - 85% (17/20) Patienten zeigten eine PSA-Reduktion von > 50% und eine Pain Response von 60%.

**Cross-Over-Trials** (Retrospektive Daten):

- **Michels et al., 2005** (retrospektiv, Docetaxel (Erstlinientherapie) und nachfolgend Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n = 35 vs. Mitoxantron (Erstlinientherapie) und nachfolgend Docetaxel (Zweitlinientherapie) n = 33):
  - Keine signifikanten Unterschiede zwischen Mitoxantron und Docetaxel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben, jedoch ein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSA-Reponse zum Nachteil von Mitoxantron vs. Docetaxel als Zweitlinientherapie (15% vs. 44%; p = 0,012). Zweitlinientherapie assoziiert mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen: 64% Patienten unter Docetaxel und 46% Patienten unter Mitoxantron benötigten Reduktionen in der Dosierung, Verzögerung oder Abbruch der Chemotherapie
- **Oh et al., 2006** (n = 68; Mitoxantron (Erstlinientherapie) dann Taxantherapie (Zweitlinientherapie) n = 33 vs. Patienten Taxantherapie (Erstlinientherapie) dann Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n = 35):
  - Taxanbasierte Therapie zeigte statistisch signifikante Vorteile im PFS sowohl bei Erstlinientherapie, also auch als Zweitlinientherapie (p < 0.05), keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des totalen PFS und hinsichtlich Gesamtüberleben.
- **Berthold et al.** (2008; retrospektive Daten zur Zweitlinientherapie aus der TAX327 Studie):
  - PSA-Ansprechen bei 7 bzw. 14,8 % der Patienten die nach Docetaxel Progress Mitoxantron 3-wöchentlich oder wöchentlich erhielten (progressionsfreies Intervall 3,2 bzw. 3,7 Monate)

	<p><b>Kommentar der Autoren zu anderen Substanzen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Satraplatin + Prednison vs. Prednison</b> (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden.</li> </ul> </li> <li>• <b>Weitere (ältere) Substanzen:</b>  Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamide und Vinorelbin. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verweis auf: Vergleichbaren palliativen Nutzen von Vinorelbin gegenüber Mitoxantron (mit oder ohne Hydrocortison) (basierend auf der Studie von Abratt et al., 2004).</li> </ul> </li> <li>• <b>Chemotherapie kombiniert mit zukünftigen Substanzen</b> (z.B. Atrasentan, Bevacizumab, Calcitrol, Etoposid):  Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.</li> </ul>
RD& CT (NHS): Evaluation Report (Februar 2011)	<p><b>Wirksamkeit von Cabazitaxel</b> (Phase-III-Studie, TROPIC-Studie):</p> <p><u>Design/Methode:</u> Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie in der Cabazitaxel gegen Mitoxantron verglichen wurde. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison/Prednisolon.</p> <p><u>Patienten:</u> &gt; 18 Jahre; nachgewiesenes kastrations-resistentes Prostatakarzinom; Progress während oder nach der Therapie mit Docetaxel. Insgesamt wurden 755 Patienten in die Studie eingeschlossen (Cabazitaxel n = 378, Mitoxantron n = 377)</p> <p><u>Endpunkte:</u> primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (Zeitpunkt zwischen Randomisierung bis zum Tod). Sekundäre Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt), Tumoransprechrates, Tumorprogression, PSA-Ansprechen, PSA-Progression, Schmerzansprechen und Schmerzprogression. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die allgemeine Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und die Pharmakokinetik untersucht.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> 15,1 Monate (Cabazitaxel) vs. 12,7 (Mitoxantron); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p &lt; 0,0001</li> </ul> </li> <li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (Cabazitaxel) vs. 1,4 (Mitoxantron); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>Tumoransprechrates:</u> 14,4% vs. 4,4%; OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005</li> <li>○ <u>PSA-Ansprechrates:</u> 39,2% vs. 17,8%; OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002</li> <li>○ <u>Tumorprogression:</u> 8,8 vs. 5,4 Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p &lt; 0,0001</li> <li>○ <u>PSA-Progression:</u> 6,4 vs. 3,1 Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001</li> <li>○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nebenwirkungen (UE):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ häufigste UE (Cabazitaxel): hämatologische UE, Neutropenien : 94% der Patienten; Grad <math>\geq 3</math> 82% der Patienten</li> <li>○ Todesfälle aufgrund von UE: 18 (Cabazitaxel), davon in 7 Fällen Neutropenie als Ursache</li> <li>○ Therapieabbruch aufgrund von UE: 18% (Cabazitaxel) vs. 8% (Mitoxantron)</li> <li>○ Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion: 18 Patienten (Cabazitaxel) vs. 9 Patienten (Mitoxantron).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausgangs PSA-Wert (median): 143,9 <math>\mu\text{g/l}</math> (Cabazitaxel) vs. 127.5 <math>\mu\text{g/l}</math> (Mitoxantron)</li> <li>○ Knochenmetastasen: 80% (Cabazitaxel) vs. 87% (Mitoxantron)</li> </ul>
<p>National Horizon Scanning Centre (NHSC) (April 2009)</p>	<p><b>Innovationen und/oder Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein zugelassenes Arzneimittel für Männer mit metastasiertem HRPC die unter oder nach einer Erstlinien-Chemotherapie progredient sind.</li> </ul> <p><b>Existierende Komparatoren und Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Ziel der Behandlung für Männer mit metastasiertem HRPC die während oder nach einer Docetaxel-basierenden Therapie progredient sind, ist die Symptomlinderung, eine Verlangsamung der fortschreitenden Krankheitsentwicklung und eine Lebensverlängerung.</li> <li>○ Das klinische Management ist multimodal und Patienten bekommen eine Kombination aus palliativen Behandlungsoptionen.</li> </ul> <p><b>Management Optionen beinhalten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusätzliche Hormontherapie (z.B. Diethylstilbestrol).</li> <li>○ Mitoxantron mit oder ohne Steroide (verbreitet eingesetzt bei Patienten die für eine Chemotherapie geeignet sind)</li> <li>○ Docetaxel Wiederbehandlung bei Patienten die auf eine vorangegangene Docetaxel-Therapie angesprochen haben.</li> </ul>
<p>Horizon Scanning in Oncology, HTA Zentrum Bremen (2011)</p>	<p><b>Derzeitige Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Chemotherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In der Erstlinien-Chemotherapie zeigte die Kombination aus Docetaxel plus Prednison eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu der Kombination von Mitoxantron und Prednison. Dadurch ist Docetaxel die Standardtherapie für die anfängliche Chemotherapie bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom.</li> <li>○ Aufgrund einer Reduktion des Schmerzes unter der Kombination von Mitoxantron plus Prednison bei Patienten mit Knochenmetastasen wenn verglichen wird mit Prednison allein, kann Mitoxantron bei Patienten mit einer langsamen Krankheitsprogression und Patienten die einer Behandlung mit Docetaxel abgeneigt sind (aufgrund Nebenwirkungen) auch als Erstlinien-Chemotherapie in Betracht gezogen werden</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zweitlinien-Chemotherapie muss berücksichtigt werden, wenn ein Docetaxel Therapieversagen vorliegt. Leitlinien bleiben hierbei unverbindlich hinsichtlich klarer Empfehlungen für weitere Therapiemöglichkeiten. Die Kombination aus Mitoxantron und Prednison kann de facto als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, jedoch ist der Einfluss auf das Überleben in diesem Rahmen unklar.</li> <li>○ Symptom Palliation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird hauptsächlich eine systematische Therapie mit u.a. Analgetika, Strahlungstherapie und Bisphosphaten für Knochenmetastasen.</li> </ul> <p><b>Evidenz</b> (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenzdarstellung der Phase-III-TROPIC-Studie (für eine detaillierte Beschreibung der Studie siehe de Bono 2011)</li> </ul>
De Bono et al. (2010)	<p><u>Design:</u> Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie (TROPIC-Studie)</p> <p><u>Population:</u> 755 Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom. Die Patienten haben vorab eine Hormontherapie bekommen und zeigten während oder nach einer Docetaxel-basierten Therapie einen Progress. In einem frühen Amendement (nach 59 Patienten) wurde die Docetaxel-Mindestdosis auf 225 mg/m<sup>2</sup> festgelegt.</p> <p><u>Intervention:</u> Die Patienten wurden auf Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n = 378 Patienten) oder Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n = 377) randomisiert. Alle Patienten erhielten 10 mg / d Prednison (oder Prednisolon). Begleitende Bisphosphonat-Therapie war erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pathologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom mit dokumentierter Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit Docetaxel.</li> <li>○ Alter ≥ 18 Jahre mit einem ECOG Score von 0 bis 2.</li> <li>○ Progression (PSA oder RECIST)</li> <li>○ Kastration (chirurgisch oder medikamentös) ,</li> <li>○ Adäquate hämatologische, hepatische, renale und kardiale Funktion</li> </ul> </li> <li>● <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit vorangegangener Mitoxantron-Therapie, Strahlentherapie ≥ 40% des Knochenmarkes oder Krebstherapie innerhalb der 4 Wochen vor Einschluss in die Studie</li> <li>○ Grad ≥ 2 periphere Neuropathie oder Stomatitis</li> <li>○ Andere schwere Krankheiten inkl. sekundäre Krebstumore</li> <li>○ Überempfindlichkeit hinsichtlich der Studienarzneimittel</li> <li>○ Kumulative Docetaxel Dosis &lt; 225 mg/m<sup>2</sup> (Amendement)</li> <li>○ Vorherige Malignität (es sei den krankheitsfrei für ≥ 5 Jahre)</li> <li>○ Gehirn- oder leptomeningeale Beteiligung.</li> </ul> </li> </ul>

- **Endpunkte:**
  - Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
  - Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Tag der Progression von Tumor, PSA und Schmerz oder Tod). Weitere sekundäre Endpunkte waren: Tumor-, PSA-, und Schmerzansprechrage, die allgemeine Sicherheit und die Pharmakokinetik.
- **Ergebnisse** (jeweils Cabazitaxel vs. Mitoxantron):
  - Medianes Gesamtüberleben: 15,1 Monate (14,1-16,3) vs. 12,7 (11,6-13,7); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p < 0,0001
  - Medianes progressionsfreies Überleben: 2,8 Monate (2,4-3,0) vs. 1,4 (1,4-1,7); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p < 0,0001
  - Tumoransprechrage: 14,4% (9,6-19,3) vs. 4,4% (1,6-7,2); OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005
  - PSA-Ansprechrage: 39,2% (33,9-44,5) vs. 17,8% (13,7-22,0); OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002
  - Tumorprogression: 8,8 (3,9-12,0) Monate vs. 5,4 (2,3-10,0) Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p < 0,0001
  - PSA-Progression: 6,4 (2,2-10,1) Monate vs. 3,1 (0,9-9,1) Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001
  - Schmerzansprechen und Schmerzprogression: keine statistisch signifikanten Unterschiede (p = 0,63 und p = 0,52)
- **Nebenwirkungen (UE) Cabazitaxel:**
  - Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologischer Art. UE ≥ Grad 3: Neutropenie (82%); febrile Neutropenie (8%); Leukopenie (68%); Anämie (11%); Thrombozytopenie (4%).
  - Andere Nebenwirkungen die bei ≥ 20% der Patienten berichtet wurden waren: Diarrhöe (47%); Fatigue (37%); Asthenie (20%); Übelkeit (34%); Erbrechen (23%) und Verstopfung (20%).
  - 18 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion; davon 7 Patienten aufgrund einer Neutropenie bzw. deren klinischen Folgen

Kommentare der Autoren:

- Standard für die Definition für Docetaxel-Resistenz fehlt. Die Definition der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom bleibt schwierig und basiert oft auf einer Kombination aus Parametern, wie steigende PSA-Konzentration (Serum), neuen bzw. vergrößerten radiologischen Läsionen oder Auftreten von Symptomen.
- Studien sind nötig, die den klinischen Nutzen von neuen Biomarkern wie z.B. zirkulierende Tumorzellen 19 oder "caspase-cleaved cytokeratin product M3020" evaluieren um die frühe Identifikation eines Krankheitsprogresses und die Definition einer Docetaxel Resistenz zu verbessern.
- Es wurden in der Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben

## Leitlinien

Quelle	Empfehlung
<p>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand: März, 2011</p>	<p><b>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+): <i>"Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden."</i></li> <li>• Weitere empfohlene Therapieoptionen: wöchentliche Gabe von Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin (Empfehlungsgrad 0, LoE 1++)</li> </ul>
<p>European Association of Urology (EAU), Stand: 2010</p> <p>Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010</p>	<p><b>Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:</b></p> <p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen empfohlen (signifikanten Überlebensvorteil, Grade A)</li> <li>• Second-Line Docetaxel sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie mit Docetaxel reagiert hat. Ansonsten ist die Behandlung individuell zu bestimmen (Grade B)</li> <li>• Patienten die aufgrund HRPK Knochenmetastasen entwickelt haben, wird entweder Docetaxel oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Hydrokortison als mögliche Therapieoptionen empfohlen. Docetaxel wird dabei bevorzugt, aufgrund eines signifikanten Vorteils hinsichtlich Schmerzlinderung und Lebensqualität (Grade A).</li> </ul> <p><b>Zweitlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabazitaxel sollte anschließend an eine Docetaxel-Therapie, als effektive Second-Line Behandlung in Betracht gezogen werden (Grade A) <i>"According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy."</i></li> </ul>

Canadian Urological  
Association (CUA),  
Stand: Juni 2010

**Erstlinientherapie:**

- Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (LoE 1, Gr A)
- Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt:  
Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (LoE 2, Gr B)

**Zweitlinientherapie:**

- Mitoxantron  
*"For now, mitoxantrone is considered the de facto second-line chemotherapy, but has limited activity and increased toxicity in this setting". (LoE 4, Gr D)"*
- Docetaxel Wiederbehandlung  
Bei Patienten die keine definitive Docetaxel-Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden: *"For patients who have not demonstrated definitive evidence of resistance to docetaxel, retreatment with docetaxel agent can be considered"* (LoE 3, Gr C)
- Cabazitaxel  
*"In light of these positive results, cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients."*

**Nicht empfohlen:**

- Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen Toxizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen (LoE 2, Grade C)

### Relevante Primärstudien:

1. **Tannock et al. 2004:** Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer. In: N Engl J Med 351 (2004), Nr. 15, S. 1502-12 (siehe Literaturübersicht)
2. **Petrylak DP et al 2004:** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20 (siehe Literaturübersicht)
3. **Berthold et al, 2008,** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(2):242-5
  - Overall survival (primary end point): statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. The median survival was 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group compared with 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. There was no statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group, with a hazard ratio for death of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11).
  - Quality of life response was defined as a 16-point improvement in score on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) questionnaire, compared with baseline, on two measures at least 3 weeks apart. There was a statistically significant benefit in terms of quality of life response observed for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), giving a relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group. The responses to the FACT-P questionnaire were not mapped to utility values.
  - In TAX327 a statistically significant benefit in terms of PSA response was observed for the 3-weekly docetaxel group (45% [131/291] response; 95% CI 40 to 51%) compared with the mitoxantrone group (32% [96/300] response; 95% CI 26 to 37%), giving a relative risk of 1.41 (95% CI 1.14 to 1.73).

## Detaillierte Recherchestrategie

### Cochrane Database of Systematic Reviews am 21.04.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <b>Prostatic Neoplasms</b> explode all trees	2747
#2	(#1), from 2005 to 2011	1094
#3	(prostate NEXT cancer):ti,ab,kw or (prostate NEXT neoplasm):ti,ab,kw or (prostate NEXT tumor):ti,ab,kw or (prostate NEXT tumour):ti,ab,kw	2738
#4	(#1 OR #3)	3592
#5	<b>(#4), from 2005 to 2011</b>	<b>1333</b>

Cochrane Reviews [23]

9 Cochrane Reviews in Datenbank aufgenommen

### Cochrane Library am 21.04.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor <b>Prostatic Neoplasms</b> explode all trees	2747
#2	(prostate NEXT cancer) or (prostate NEXT neoplasm) or (prostate NEXT tumor) or (prostate NEXT tumour)	2923
#3	(hormone) and (refractory)	387
#4	(#1 OR #2)	3732
#5	(#3 AND #4)	255
#6	(hormone-refractory NEXT prostate NEXT cancer)	193
#7	<b>(#5 OR #6)</b>	<b>255</b>
#8	(hormone NEXT resistant) or (castration NEXT resistant) or (androgen NEXT independent)	170
#9	(#8 AND #4)	148
#10	<b>(#9 AND NOT #7)</b>	<b>131</b>

Schritt #7: Other Reviews [7] | Clinical Trials [225] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [10] | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [1]

5 Other Reviews, 9 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

Schritt #10: Other Reviews [0] | Clinical Trials [122] | Methods Studies [2] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [5] | Cochrane Groups [0]

1 Technology Assessment in Datenbank aufgenommen

### MEDLINE (PubMed) am 21.04.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	74411
#2	Search prostate AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour)	81846
#3	Search "hormone refractory"	2316
#4	Search "hormone resistant"	571
#5	Search "castration resistant"	520
#6	Search "androgen independent"	2617
#7	Search (#1) OR #2	95077
#8	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6	5588
#9	Search (#7) AND #8	5230
#10	Search (#7) AND #8 Limits: Meta-Analysis	12
#11	Search (#7) AND #8 Limits: Systematic Reviews	92
#12	Search (#10) OR #11	92
#13	Search (#10) OR #11 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	75
#14	Search hormone refractory Limits: Publication Date from 2005 to 2011	3163
#15	Search (#14) AND #7 Limits: Publication Date from 2005 to 2011	1284
#16	Search (#14) AND #7 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2011	5
#17	Search (#14) AND #7 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2011	46
<b>#18</b>	<b>Search (#16) OR #17</b>	<b>46</b>

<b>#19 Search (#13) NOT #18</b>	<b>30</b>
---------------------------------	-----------

#18: 39 Treffer in Datenbank aufgenommen

#19: 30 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit dem Suchbegriff Prostatakarzinom in verschiedenen Variationen gesucht.

### Zusatzrecherche

#### Cochrane Library am 18.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
<b>#1</b>	<b>(cabazitaxel)</b>	<b>4</b>

Cochrane Reviews [0] | Other Reviews [0] | Clinical Trials [1] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [0]  
 1 Technology Assessment in Datenbank aufgenommen

#### MEDLINE (PubMed) am 18.08.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
<b>#1</b>	<b>Search cabazitaxel</b>	<b>62</b>
#2	Search cabazitaxel Limits: Clinical Trial	1
#3	Search cabazitaxel Limits: Practice Guideline	0
#4	Search cabazitaxel Limits: Meta-Analysis	0
#5	Search cabazitaxel Limits: Systematic Reviews	5
#6	Search cabazitaxel Limits: Review	12
<b>#7</b>	<b>Search #2 OR #5 OR #6</b>	<b>15</b>

15 + weitere 23 Dokumente (Reviews) importiert

Nach Dublettenkontrolle ergaben die Recherchen insgesamt 176 Quellen.

## **Literaturverzeichnis:**

**Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (2): 242-5.

**Chowdhury S, Burbridge S, Harper PG.** Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Pract* 2007; 61 (12): 2064-70.

**Collins R, Trowman R, Norman G, Light K, Birtle A, Fenwick E, Palmer S, Riemsma R.** A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Br J Cancer* 2006; 95 (4): 457-62.

**de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376 (9747): 1147-54.

**De Dosso S, Berthold DR.** Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9 (11): 1969-79.

**Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Stand: März, 2011. AWMF Leitlinien Register Nr 043-022OL. [http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf), Zugriff am 21.04.2011.

**Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, Mottet N, Schmidt H, Wiegel T, Zattoni F.** EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: Juni 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

**Mathew P, Dipaola R.** Taxane refractory prostate cancer. *J Urol* 2007; 178 (3 Pt 2): S36-S41.

**Nachtnebel A.** Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer (Structured abstract). Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA), 2011.

**National Horizon Scanning Centre.** Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2009.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** NICE Technology Appraisal Guidance 101: Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. Stand: Juni 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11578/33348/33348.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

**Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1513-20.

**Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC).** The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

**Saad F, Hotte S.** Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2010; 4 (6): 380-4.

**Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M.** Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (4): CD005247.pub2.

**Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1502-12.

**Winqvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H .** Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006; 6: 112.