



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

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

Enzalutamid

Vom **20. Februar 2014**

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	14
6. Anhang	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B. Bewertungsverfahren	24
7. Bewertungsgrundlagen	24
8. Bewertungsentscheidung	24
8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
8.2 Nutzenbewertung	24
8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
8.2.4 Therapiekosten	25
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	26
9. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
10. Ablauf der mündlichen Anhörung	30
11. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
12. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	31

13.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
13.1	Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH	32
13.2	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	64
13.3	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Urologie.....	75
13.4	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	79
13.5	Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und Arbeitskreis urologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie	93
13.6	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	100
13.7	Stellungnahme: medac GmbH	123
13.8	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	128
D.	Anlagen.....	140
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	140
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	159

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Enzalutamid ist der 1. September 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. August 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellung-

nahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Enzalutamid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi®) gemäß Fachinformation

Xtandi® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxelhaltige Chemotherapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (z.B. adäquate Schmerztherapie).

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

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

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

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

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

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.¹

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Zytostatika:
Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin, Cisplatin
- Anti-Androgene:
Abirateronacetat

Weitere anti-androgene Wirkstoffe (Androgen-Antagonisten und LHRH-Agonisten), deren Zulassung nicht explizit die kastrationsresistente bzw. hormonrefraktäre Situation umfasst, sind nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom folgende G-BA-Beschlüsse vor:

Es wurde vom G-BA am 29. März 2012 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Abirateronacetat beschlossen. Abirateronacetat ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon unter anderem zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist. Zusammenfassend wurde der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, gegenüber BSC: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxelhaltige Chemotherapie infrage kommen, gegenüber Docetaxel-Retherapie: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Zudem wurde vom G-BA ebenfalls vom G-BA am 29. März 2012 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cabazitaxel beschlossen. Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom zugelassen. Zusammenfassend wurde der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet:

¹ Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerFO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, gegenüber BSC: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen, gegenüber Docetaxel-Retherapie: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf Basis der vorhandenen Evidenz zu Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sowie der Empfehlungen in nationalen wie internationalen evidenzbasierten Leitlinien kommen von den zugelassenen Arzneimittelanwendungen Abirateron, Cabazitaxel, Mitoxantron, Docetaxel sowie Corticosteroide (Prednison, Prednisolon, Dexamethason) in Betracht.

Zu Abirateron und Cabazitaxel, jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nach einer primären Behandlung mit Docetaxel konnte gezeigt werden. Wenngleich mit Abirateron und Cabazitaxel für die patientenindividuelle Entscheidung bedeutsame Behandlungsoptionen hinzugekommen sind, so ist der Stellenwert dieser in der Versorgung noch neuen Wirkstoffe in der klinischen Praxis, auch im Vergleich zueinander, derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Anwendung von Abirateronacetat und Cabazitaxel zählt in dem Indikationsgebiet noch nicht zum allgemeinen Therapiestandard, weswegen die Wirkstoffe im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Erwägung gezogen wurden.

Für Mitoxantron sowie für eine Retherapie mit Docetaxel, jeweils in Kombination mit Corticosteroiden, liegt eine nur stark limitierte Evidenz vor. Mit Abirateron und Cabazitaxel stehen neue Behandlungsoptionen auch für die Patienten zur Verfügung, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, weshalb der Stellenwert der Docetaxel-Retherapie derzeit nicht abschließend beurteilbar ist.

Für die Behandlung mit Corticosteroiden liegt ebenfalls eine nur limitierte Evidenz in der vorliegenden Therapiesituation vor. Allerdings handelt es sich hierbei um eine in der praktischen Anwendung bewährte Therapie, die Symptome wie Schmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit sowie die allgemeine Lebensqualität positiv beeinflusst. Daher kommt den Corticosteroiden gerade für die symptomatische Behandlung in der palliativen Situation als Teil von Best-Supportive-Care ein Stellenwert zu.

Angesichts der infausten Prognose und der fortgeschrittenen Therapiesituation kommt grundsätzlich Best-Supportive-Care als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet in Betracht.

Zusätzlich wurde § 6, Absatz 4 der Verfahrensordnung des G-BA berücksichtigt:

„Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung von Absatz 3 die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. [...]“

Über die Nutzenbewertungen von Abirateron und Cabazitaxel, zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach einer Docetaxelhaltigen Chemo-

therapie, liegen Beschlüsse des G-BA vom 29. März 2012 vor. Um eine einheitliche Bewertung in der hier relevanten Wirkstoffklasse zu gewährleisten sowie unter Berücksichtigung des noch nicht abschließend beurteilbaren Stellenwertes von Abirateron und Cabazitaxel in der klinischen Praxis zum Zeitpunkt des Verfahrensstarts, sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, der Nutzenbewertung von Enzalutamid für das vorliegende Anwendungsgebiet eine vergleichbare zweckmäßige Vergleichstherapie wie für die Nutzenbewertungen von Abirateron und Cabazitaxel zugrunde zu legen. Somit wird Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die in den Beschlüssen zu Abirateron und Cabazitaxel vom 29. März 2012 vorgenommene Unterteilung der Patientenpopulation in Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt und Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, wurde bei der Bewertung von Enzalutamid nicht vorgenommen. Dies findet seine Begründung darin, dass die Ausgangslage sich mit den neuen, evidenzbasierten Behandlungsoptionen zwischenzeitlich geändert hat und daher die Docetaxel-Retherapie keine regelhafte Therapieoption mehr darstellt.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Enzalutamid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erreicht werden.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet, da nur die Ergebnisse aus einer randomisierten, klinischen Studie (Zulassungsstudie AFFIRM) vorgelegt wurden.

Die AFFIRM-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische (156 Zentren), placebokontrollierte Studie, an der insgesamt 1199 Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-Therapie fortschreitet, teilgenommen haben. Es wurde im Verhältnis 2:1 in den Interventionsarm (800 Patienten) und Vergleichsarm (399 Patienten) randomisiert. Die Studie wurde von September 2009 bis zur Interimsanalyse nach dem 520. Todesfall im September 2011 durchgeführt, die zur vorzeitigen Beendigung der Studie führte. Patienten im Interventionsarm (Enzalutamid und Best-Supportive-Care) erhielten täglich vier Kapseln á 40 mg Enzalutamid, wohingegen im Vergleichsarm täglich vier Placebokapseln verabreicht wurden (Placebo zusätzlich zu BSC im Vergleichsarm).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig bewertet.

Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten sind bei der AFFIRM-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere kann die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren hinweg, mangels Einzeldarstellungen, nicht überprüft werden. Subgruppenanalysen untergliedert nach geografischer Region liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor und nur unterteilt nach den Regionen Nordamerika, Europa und übrige Welt.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass die Schmerztherapie als Teil von „Best-Supportive-Care“ über die gesamte Dauer der Studie adäquat umgesetzt wurde (ein Typ eines langwirksamen, narkotischen Analgetikums, ein Analgetikum für Durchbruchschmerzen und ein nichtsteroidales, entzündungshemmendes Medikament pro Studienteilnehmer waren in den ersten 13 Studienwochen gestattet). Dies zeigt sich darin, dass ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarms mit starken Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist somit, insbesondere auch im Hinblick auf Endpunkte bei denen der Schmerz miterfasst wird, nicht angezeigt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt (Hazard Ratio: 0,63 [95%-Konfidenzintervall: 0,53; 0,75]), mit einer absoluten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,8 Monaten. Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung vor (Interaktionstest: $p = 0,15$). Durch die verringerte einzelne Populationsgröße führt diese Unterteilung dazu, dass das Ergebnis keine statistische Signifikanz erreicht. Da jedoch nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag, die Effektmodifikation bei keinem weiteren Endpunkt beobachtet wurde und ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde ($p < 0,001$), wird von einer Unterteilung der Gesamtpopulation in Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten ohne viszerale Metastasierung abgesehen. Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber Best-Supportive-Care, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erzielt wurde.

Morbidität:

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ zeigten die Ergebnisse der vorgelegten Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid, mit einem medianen Unterschied von 3,4 Monaten zum Vergleichsarm (Hazard Ratio: 0,69 [95%-Konfidenzintervall: 0,57; 0,84]). Dieser Endpunkt setzt sich aus den Einzelkomponenten „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zur Knochenoperation“, „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“, „Zeit bis zur Rückenmarkskompression“ und „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ zusammen. Das Einzelergebnis unterscheidet sich nur für den Endpunkt „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“ statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen, zugunsten von Enzalutamid (Hazard Ratio: 0,71 [95%-Konfidenzintervall: 0,55; 0,91]). Mit der Ausnahme der „Zeit bis zur Rückenmarkskompression“ im Enzalutamidarm wurde bei den Einzelkomponenten des Endpunkts die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht und kann nicht vollständig ausgewertet werden. Bezogen auf diesen patientenrelevanten Endpunkt führt Enzalutamid zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung.

Zeit bis zur Schmerzprogression

Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde mittels eines einzelnen Items des FACT-P-Fragebogens erhoben. Für diesen Endpunkt zeigte sich ein Vorteil des Interventionsarms mit Enzalutamid gegenüber dem Vergleichsarm nur mit Best-Supportive-Care (Hazard Ratio: 0,56 [95%-Konfidenzintervall: 0,41; 0,78]). Aus dem Ergebnis zu diesem Endpunkt ergibt sich eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Änderung der Schmerzintensität

Der Endpunkt „Änderung der Schmerzintensität“ wurde mittels eines einzelnen Items des BPI-SF-Fragebogens erhoben. Für diesen Endpunkt zeigte sich ein Vorteil des Interventionsarms mit Enzalutamid gegenüber dem Vergleichsarm nur mit Best-Supportive-Care (Mittelwertdifferenz: -0,99 [95%-Konfidenzintervall: -1,29; -0,69]). Aus dem Ergebnis zu diesem Endpunkt ergibt sich ebenfalls eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nur unzureichend verwertbare Daten vor. Der Anteil an Patienten, die in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Responderanalyse eingegangen sind (Fragebogen FACT-P), unterscheidet sich zwischen den Studienarmen erheblich (18,4% Differenz), sodass eine starke Verzerrung vorliegt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten liegt bei der Auswertung der stetigen Daten (Mittelwertänderung zwischen Studienbeginn und Woche 49) im Kontrollarm bei 5,5% und im Behandlungsarm bei 28% und ist damit zu gering, um bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.

Mit der Erfassung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D wurde erst mit dem zweiten Amendment zum Studienprotokoll begonnen. Zudem wurde dieser Fragebogen nicht in allen Ländern verwendet. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten zur ITT-Population für diesen Endpunkt gehören.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus den genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Nebenwirkungen:

Unerwünschte Ereignisse zeigten sich aufgrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei dem überwiegenden Teil der Patienten in beiden Studienarmen (98,1% im Interventionsarm und 97,7% im Vergleichsarm).

In der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ wurden die Endpunkte „Gesamtrate SUE“, „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ bei der Bewertung berücksichtigt. Aufgrund der erheblich unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 18,5 Monate) und Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 12,4 Monate) liegt eine starke Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid vor. Dennoch wurden bei Betrachtung der naiven Proportionen von Patienten mit Ereignis unter Enzalutamid statistisch signifikant weniger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) verzeichnet (Relatives Risiko: 0,85 [95%-Konfidenzintervall: 0,76; 0,96]). Für die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ sind die Ergebnisse nach Auswertung der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis) nicht statistisch signifikant unterschiedlich (33,5% bei Enzalutamid mit BSC vs. 38,6% bei BSC, beziehungsweise 16% bei Enzalutamid mit BSC vs. 18,3% bei BSC). Daraus lässt sich ableiten, dass auch nach Auflösung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid, kein größerer Schaden vorliegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Time-To-Event-Analysen für diese Endpunkte vorgelegt. Aus der Nachauswertung ergeben sich für die Endpunkte „SUE“ (HR: 0,51 [95%-KI: 0,42; 0,63]) und „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR: 0,55 [95%-KI: 0,46; 0,66]) Vorteile von Enzalutamid + BSC gegenüber BSC alleine. Somit liegen für diese Endpunkte Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von

Enzalutamid vor. Für eine vollständige Auswertung der Nebenwirkung „Krampfanfälle“ wurden nicht ausreichend Daten bereitgestellt. Insgesamt werden eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen unter Behandlung mit Enzalutamid im Vergleich zu Best-Supportive-Care festgestellt.

Fazit

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber Best-Supportive-Care vor, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erzielt wurde. Die Ergebnisse der Endpunkte „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Zeit bis zur Schmerzprogression“ und „Änderung der Schmerzintensität“ zeigen eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung beziehungsweise eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung durch Enzalutamid im Vergleich zu Best-Supportive-Care auf. Die Auswertung der Nebenwirkungen erbrachte Hinweise auf eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen unter Behandlung mit Enzalutamid.

Für eine hinreichende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Daten vor. Dieser Endpunkt konnte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau ergeben sich somit gleichgerichtet positive Effekte bei allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und bei den Nebenwirkungen. Zusammengenommen stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist in diesem Fall nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Beeinflussung des Endpunktes Gesamtüberleben und der weiteren Endpunkte kein Ausmaß erreicht, das der therapeutischen Bedeutung einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Heilung einer Erkrankung oder der erheblichen Verlängerung des Überlebens gleichgestellt werden kann.

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

Die Anzahl an Patienten, die für eine Therapie mit Enzalutamid in Frage kommen, beruht auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier. Die Anzahl wurde analog zu den Verfahren von Abirateronacetat und Cabazitaxel und unter Berücksichtigung der gleichen Quellen berechnet. Die berechnete Anzahl wurde vom IQWiG als plausibel eingestuft.

Die Datengrundlage bildete die Auswertung von Zahlen eines deutschen Krebsregisters (IQUO) zur Verschreibung von Docetaxel mit einem Ergebnis von 11 238 Patienten im Jahr 2009. Davon wiesen 3 311 Patienten eine gesicherte Diagnose metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom auf. Ein unbestimmter Anteil der übrigen Patienten ist aber ebenfalls Teil der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation. Diese Spanne (3 311 bis 11 238 Patienten pro Jahr) wurde durch zwei beauftragte Analysen von Krankenkassendaten in ihrer Dimension bestätigt (4 692 bis 8 888 Patienten im Jahr 2008). Ausgehend von allen Spannen wurde ein Mittelwert von etwa 7 000 Patienten pro Jahr in Deutschland angenommen. Unter der Annahme, dass davon 90% in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, ergab sich die Patientenzahl 6 300.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 09. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf

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

Patienten mit einem ECOG Performance-Status > 2 wurden in der AFFIRM-Studie nicht untersucht.

2.4 Therapiekosten

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2014). 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. Enzalutamid wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen (je vier Tabletten).

Best-Supportive-Care:

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

Kosten für zusätzliche 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. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Einsatzes von Enzalutamid oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 28. Juni 2012 eingegangen am 29. Juni 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. August 2012 statt. Im Nachgang zu dem Beratungsgespräch wurde erneut über die zweckmäßige Vergleichstherapie beraten und eine Änderung im Unterausschuss am 11. September 2012 konsentiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. August 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Enzalutamid ist 1. September 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. September 2013 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 Dokuments zum Wirkstoff Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 13. Januar 2014 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 13. Januar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	7. Januar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2014 04. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (Nachbeauftragung des IQWiG am 23. Januar 2014)
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. 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 – Enzalutamid

Vom 20. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 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 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

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

Enzalutamid

Beschluss vom: 20. Februar 2014

In Kraft getreten am: 20. Februar 2014

BAnz AT 20.03.2014 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Enzalutamid (Xtandi[®]) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ist Best-Supportive-Care (z. B. adäquate Schmerztherapie).

Als Best-Supportive-Care 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 für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Tabelle 1: Studienergebnisse¹ nach Endpunkten

Enzalutamid N = 800	Best-Supportive-Care N = 399	Intervention vs. Kontrolle	
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Median: 18,4 Monate	Median: 13,6 Monate	HR: 0,63 [95 %-KI: 0,53; 0,75] AD: 4,8 Monate	p < 0,001
Morbidität			
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation			

¹ Daten der AFFIRM-Studie aus der Nutzenbewertung des IQWiG von Enzalutamid (A13-33).

Enzalutamid N = 800	Best-Supportive-Care N = 399	Intervention vs. Kontrolle	
Median: 16,7 Monate	Median: 13,3 Monate	HR: 0,69 [95 %-KI: 0,57; 0,84] AD: 3,4 Monate	p < 0,001
Zeit bis zur Schmerzprogression			
25 %-Quantil ² : 11,0 Monate	25 %-Quantil: 4,6 Monate	HR: 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,78]	p < 0,001
Änderung der Schmerzintensität			
		MD ³ : -0,99 [95 %-KI: -1,29; -0,69] SMD: -0,48 [95 %-KI: -0,62; -0,34]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Keine verwertbaren Ergebnisse			
Nebenwirkungen			
SUE			
Anteil: 33,5 %	Anteil: 38,6 %	RR: 0,87 [95 %-KI: 0,74; 1,02]	p = 0,08
Median (TTE): n. e.	Median (TTE): 7,8 Monate	HR: 0,51 [95 %-KI: 0,42; 0,63]	p < 0,001
Therapieabbruch wegen UE			
Anteil: 16 %	Anteil: 18,3 %	RR: 0,87 [95 %-KI: 0,67; 1,14]	p = 0,325
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Anteil: 45,3 %	Anteil: 53,1 %	RR: 0,85 [95 %-KI: 0,76; 0,96]	p = 0,009
Median (TTE): 12,6 Monate	Median (TTE): 4,2 Monate	HR: 0,55 [95 %-KI: 0,46; 0,66]	p < 0,001
Krampfanfälle			
Keine verwertbaren Ergebnisse			

² Das 25 %-Quantil ist der Zeitpunkt, zu dem 25 % der Patienten ein Ereignis haben (Kaplan-Meier-Schätzer). Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt weniger als 50 % der Patienten im Enzalutamidarm ein Ereignis hatten.

³ Mittelwertdifferenz Woche 13 minus Ausgangswert.

Verwendete Abkürzungen: n = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; AD = Absolute Differenz; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b. = nicht bestimmbar; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; n. e. = nicht erreicht; TTE = Time To Event

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

ca. 6 300⁴

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf

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

Patienten mit einem ECOG Performance-Status > 2 wurden in der AFFIRM-Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x 160 mg täglich	kontinuierlich	365	365

⁴ Anzahl gemäß Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers.

BSC	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	40	112	1460
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enzalutamid	4 614,47 € ⁶	4 389,59 € [1,80 € ⁷ ; 223,08 € ⁸]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2014

⁵ jeweils größte Packung

⁶ In der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.

⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Enzalutamid	57 221,44 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Februar 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 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)
Enzalutamid**

Vom 20. Februar 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 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 6. Februar 2014 (BANz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I.

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

Enzalutamid

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ist Best-Supportive-Care (z. B. adäquate Schmerztherapie).

Als Best-Supportive-Care 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 für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Tabelle 1: Studienergebnisse¹ nach Endpunkten

Enzalutamid N = 800	Best-Supportive-Care N = 399	Intervention vs. Kontrolle	
Mortalität			
Gesamtüberleben			
Median: 18,4 Monate	Median: 13,6 Monate	HR: 0,63 [95 %-KI: 0,53; 0,75] AD: 4,8 Monate	p < 0,001
Morbidität			
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation			
Median: 16,7 Monate	Median: 13,3 Monate	HR: 0,69 [95 %-KI: 0,57; 0,84] AD: 3,4 Monate	p < 0,001
Zeit bis zur Schmerzprogression			
25 %-Quantil ² : 11,0 Monate	25 %-Quantil: 4,6 Monate	HR: 0,56 [95 %-KI: 0,41; 0,78]	p < 0,001

¹ Daten der AFFIRM-Studie aus der Nutzenbewertung des IQWiG von Enzalutamid (A13-33).

² Das 25 %-Quantil ist der Zeitpunkt, zu dem 25 % der Patienten ein Ereignis haben (Kaplan-Meier-Schätzer). Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt weniger als 50 % der Patienten im Enzalutamidarm ein Ereignis hatten.

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



Enzalutamid N = 800	Best-Supportive-Care N = 399	Intervention vs. Kontrolle	
Änderung der Schmerzintensität			
		MD ³ : -0,99 [95 %-KI: -1,29; -0,69] SMD: -0,48 [95 %-KI: -0,62; -0,34]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Keine verwertbaren Ergebnisse			
Nebenwirkungen			
SUE			
Anteil: 33,5 %	Anteil: 38,6 %	RR: 0,87 [95 %-KI: 0,74; 1,02]	p = 0,08
Median (TTE): n. e.	Median (TTE): 7,8 Monate	HR: 0,51 [95 %-KI: 0,42; 0,63]	p < 0,001
Therapieabbruch wegen UE			
Anteil: 16 %	Anteil: 18,3 %	RR: 0,87 [95 %-KI: 0,67; 1,14]	p = 0,325
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Anteil: 45,3 %	Anteil: 53,1 %	RR: 0,85 [95 %-KI: 0,76; 0,96]	p = 0,009
Median (TTE): 12,6 Monate	Median (TTE): 4,2 Monate	HR: 0,55 [95 %-KI: 0,46; 0,66]	p < 0,001
Krampfanfälle			
Keine verwertbaren Ergebnisse			

Verwendete Abkürzungen: n = Anzahl; KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; AD = Absolute Differenz; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (Schwerwiegende) Unerwünschte Ereignisse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b. = nicht bestimmbar; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; n. e. = nicht erreicht; TTE = Time To Event

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 6 300⁴

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf

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

Patienten mit einem ECOG Performance-Status > 2 wurden in der AFFIRM-Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x 160 mg täglich	kontinuierlich	365	365
BSC	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

³ Mittelwertdifferenz Woche 13 minus Ausgangswert.

⁴ Anzahl gemäß Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁵	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	40	112	1460
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁵	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enzalutamid	4 614,47 € ⁶	4 389,59 € [1,80 € ⁷ ; 223,08 € ⁸]
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Enzalutamid	57 221,44 €
BSC	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BSC	patientenindividuell unterschiedlich

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Februar 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hecken⁵ jeweils größte Packung⁶ in der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.⁷ Rabatt nach § 130 SGB V.⁸ Rabatt nach § 130a SGB V.

B. Bewertungsverfahren

7. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am TT.Monat JJJJ ein Dossier zum Wirkstoff Enzalutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

8. Bewertungsentscheidung

8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

8.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

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

> das ist doppelt

8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

8.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

9. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Enzalutamid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Enzalutamid
- **Handelsname:** Xtandi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2014

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-09-01-D-073)

- [Modul 1 \(168.0 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-355/2013-08-29_Modul1_Enzalutamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-355/2013-08-29_Modul1_Enzalutamid.pdf)
- [Modul 2 \(135.4 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-356/2013-08-29_Modul2_Enzalutamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-356/2013-08-29_Modul2_Enzalutamid.pdf)
- [Modul 3 \(517.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-357/2013-08-29_Modul3A_Enzalutamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-357/2013-08-29_Modul3A_Enzalutamid.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/>

04.12.2013

- [Modul 4 \(2.1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-358/2013-08-29_Modul4A_Enzalutamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(274.7 kB,](#)

[PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-76/Informationen%20zur%20zVT_Enzalutamid.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enzalutamid (Xtandi®):

Xtandi® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben, ist 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.

Stand der Information: September 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (Kapitel 5 § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(698.5 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2013
- Mündliche Anhörung: 13.01.2014

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/>

04.12.2013

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 - Enzalutamid - 2013-09-01-D-073*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Enzalutamid - 2013-09-01-D-073* 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.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 13.01.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 06.01.2014 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: Mitte Februar 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

10. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 13.01.2014 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 07.01.2014

Ablauf

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

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

11. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	19.12.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	20.12.2013
Deutsche Gesellschaft für Urologie	19.12.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	23.12.2013
Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und Arbeitskreis urologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie	22.12.2013
Janssen-Cilag GmbH	20.12.2013
medac GmbH	19.12.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.12.2013

12. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Astellas Pharma GmbH	Hr. Prof. Dr. Franzen
	Hr. Dr. Groß-Langenhoff
	Fr. Bleckmann
	Hr. Dr. Tuschl
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Ludwig
	Hr. Dr. Spehn
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Erhardt
	Hr. Dr. Fleischmann
medac GmbH	Hr. Dr. Erdmann
	Fr. Reim
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios
	Hr. Dr. Rasch

13. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

13.1 Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH

Datum	19. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid / Xtandi®
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i> Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Zu Kap. 2.7.2.8.1 IQWiG-Bewertung „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“</p> <p><i>„Aus Sicht des pU ist die Studie AFFIRM unter Bezug auf das Methodenpapier 4.0 des IQWiG [6] sowie mit Verweis auf die entsprechende Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency [7] geeignet, Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten. Er begründet dies mit der hohen Patientenzahl, dem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Designs, der vorliegenden internen wie externen Validität sowie der klinischen Relevanz, statistischen Signifikanz, Datenqualität und Konsistenz der Ergebnisse.</i></p> <p><i>Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung zu stellen sein, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Diese Anforderungen erfüllt die Studie AFFIRM nicht.“ (S. 53)</i></p> <p>Nach der Methodik des IQWiG wird in der Regel bei Vorliegen nur einer Zulassungsstudie maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bescheinigt. Schon dies stellt ein für onkologische Präparate kritisches Verfahren dar. Vermutlich aus diesem Grund erkennt</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG nun in seinem Methodenpapier 4.1, das erst nach Einreichung des Nutzendossiers gültig wurde, Ausnahmefälle an, bei denen dennoch ein Beleg aus nur einer Studie abgeleitet werden kann. Dazu werden auch die dafür zu erfüllenden Kriterien definiert.</p> <p>Bei der AFFIRM Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie, an der 156 Studienzentren teilgenommen haben, die in den relevanten beobachteten Effektschätzern einen sehr kleinen zugehörigen Wert aufweist ($p < 0,0001$) und die darüber hinaus Ergebnisse liefert, die innerhalb der Studie konsistent sind. Es kann hier deshalb von einer Erfüllung der Anforderungen an einen Beleg aus nur einer Studie ausgegangen werden.</p>	<p>Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten sind bei der AFFIRM-Studie nicht erfüllt. Insbesondere kann die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren hinweg, mangels Einzeldarstellungen, nicht überprüft werden. Subgruppenanalysen untergliedert nach geografischer Region liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor und nur unterteilt nach den Regionen Nordamerika, Europa und übrige Welt.</p>
<p>2) Zu Kap. 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung - Studiencharakteristika und Kap. 2.3.2 IQWiG-Bewertung „Studiencharakteristika“:</p> <p><i>„Da die BSC nicht Teil der randomisierten Studienbehandlung war, wurde geprüft, ob die Patienten im Placeboarm eine Begleitbehandlung erhielten, welche BSC hinreichend abbildet.“ (S. 3)</i></p> <p><i>„Im Folgenden wird die Behandlung im Placeboarm der Studie trotz der Unklarheiten als „BSC“ bezeichnet.“ (S. 4)</i></p> <p><i>„Insbesondere aufgrund der Einschränkungen bei der Schmerztherapie in den ersten 13 Wochen blieb daher unklar, ob die für die vorliegende Fragestellung zweckmäßige Vergleichstherapie in der Stu-</i></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>die AFFIRM adäquat umgesetzt wurde. Aufgrund dessen war die Studie AFFIRM für die Fragestellung der Nutzenbewertung insgesamt mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Dies wurde bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, indem die Wahrscheinlichkeit um eine Stufe (z. B. von Hinweis auf Anhaltspunkt) reduziert wurde.“ (S. 13)</i></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung die Frage, ob die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der AFFIRM Studie adäquat umgesetzt worden ist und hat hier vermeintlich Unsicherheiten hinsichtlich der Schmerzbehandlung festgestellt.</p> <p>Das IQWiG führt richtigerweise aus, dass im Verlauf der ersten 13 Wochen ein langwirksames narkotisches Schmerzmittel, ein Medikament zur Behandlung von Durchbruchschmerzen und ein nichtsteroidaler entzündungshemmender Wirkstoff zur Schmerztherapie erlaubt waren. Darüber hinaus durfte jedoch laut Studienprotokoll jederzeit von dieser Festlegung abgewichen werden, wenn dies als klinisch notwendig erachtet wurde. Auch Umstellungen der Schmerzmedikation aufgrund von unerwünschten Wirkungen fielen hierunter. Und die Möglichkeit, die Schmerzmittelgabe jederzeit der klinischen Notwendigkeit anzupassen, bestand selbstverständlich auch für die Patienten, die bei Studienbeginn noch keine Schmerztherapie erhalten hatten.</p> <p>Wie das IQWiG selbst feststellt, hat im Placeboarm ein größerer Anteil der Patienten stark wirksame Schmerzmittel (WHO Stufe 3) erhalten und wertet dies als Hinweis auf eine individuelle Schmerztherapie im Sinne einer BSC (siehe S. 12 IQWiG-</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung). Das IQWiG stellt jedoch in Frage, ob dies auch in den ersten 13 Wochen nach Studieneinschluss der Fall gewesen ist, da im Dossier und in den Studienberichten hierzu keine Angaben gemacht worden waren.</p> <p>Aus diesem Grund werden die vom IQWiG als fehlend monierten Daten in folgender Tabelle (s. auch Anlage 1) nachgereicht. Wie dort ersichtlich ist, hat auch in den ersten 91 Tagen im Placeboarm ein höherer Anteil der Patienten stark wirksame Schmerzmittel (WHO Stufe 3) erhalten als im Enzalutamidarm, so dass auch für diesen Zeitraum von einer individualisierten Schmerztherapie im Sinne einer BSC ausgegangen werden kann.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>TABLE 1 Summary of Concomitant Analgesics Through Study Day 91 Safety Population</p>			
	-----Treatment Group-----		
THERAPEUTIC SUBGROUP (ATC 2ND LEVEL)	MDV3100 (N=800)	Placebo (N=399)	Total (N=1199)
Generic Term			

Number of Patients Taking at Least 1 Concomitant Medication	800 (100.0%)	398 (99.7%)	1198 (99.9%)
ANALGESICS			
Paracetamol	603 (75.4%)	318 (79.7%)	921 (76.8%)
Oxycodone hydrochloride	350 (43.8%)	181 (45.4%)	531 (44.3%)
Morphine sulfate	108 (13.5%)	73 (18.3%)	181 (15.1%)
Fentanyl	91 (11.4%)	56 (14.0%)	147 (12.3%)
Oxycodone	82 (10.3%)	63 (15.8%)	145 (12.1%)
Panadeine co (Codeine phosphate,Paracetamol)	55 (6.9%)	45 (11.3%)	100 (8.3%)
Pregabalin	52 (6.5%)	47 (11.8%)	99 (8.3%)
Tramadol	45 (5.6%)	22 (5.5%)	67 (5.6%)
Morphine	41 (5.1%)	25 (6.3%)	66 (5.5%)
Gabapentin	42 (5.3%)	21 (5.3%)	63 (5.3%)
Hydromorphone hydrochloride	45 (5.6%)	16 (4.0%)	61 (5.1%)
Vicodin (Hydrocodone Bitartrate,Paracetamol)	37 (4.6%)	24 (6.0%)	61 (5.1%)
Opioids (Undefined)	37 (4.6%)	22 (5.5%)	59 (4.9%)
Hydromorphone	33 (4.1%)	16 (4.0%)	49 (4.1%)
Tramadol hydrochloride	22 (4.0%)	16 (4.0%)	48 (4.0%)
Oxycocet (Oxycodone hydrochloride,Paracetamol)	22 (2.8%)	19 (4.5%)	40 (3.3%)
Metamizole sodium	22 (2.8%)	13 (3.3%)	35 (2.9%)
Ultracet (Paracetamol,Tramadol hydrochloride)	19 (2.4%)	8 (2.0%)	27 (2.3%)
Di-gesic (Dextropropoxyphene,Paracetamol)	19 (2.4%)	8 (2.0%)	27 (2.3%)
Metamizole magnesium	15 (1.9%)	9 (2.0%)	23 (1.9%)
Acetylsalicylic acid	12 (1.5%)	11 (2.8%)	23 (1.9%)
Buprenorphine	16 (2.0%)	6 (1.5%)	22 (1.8%)
Galenic /paracetamol/codeine/ (Codeine,Paracetamol)	8 (1.0%)	9 (2.3%)	17 (1.4%)
Paracetamol w/tramadol (Paracetamol,Tramadol)	11 (1.4%)	3 (0.8%)	14 (1.2%)
Lamaine (Caffeine, Papaver somniferum latex,Paracetamol)	13 (1.6%)	1 (0.3%)	14 (1.2%)
Analgesics (Undefined)	8 (1.0%)	3 (0.8%)	11 (0.9%)
Nefopam hydrochloride	5 (0.6%)	4 (1.0%)	9 (0.8%)
Oxycodone/apap (Oxycodone,Paracetamol)	4 (0.5%)	2 (0.5%)	6 (0.5%)
Tylenol pm (Diphenhydramine,Paracetamol)	3 (0.4%)	3 (0.8%)	6 (0.5%)
Valoron n (Naloxone hydrochloride,Tilidine hydrochloride)	4 (0.5%)	2 (0.5%)	6 (0.5%)
Fentanyl citrate	3 (0.4%)	3 (0.8%)	6 (0.5%)
Morphine hydrochloride	1 (0.1%)	4 (1.0%)	5 (0.4%)
Co-dafalgan (Codeine phosphate hemihydrate,Paracetamol)	3 (0.4%)	2 (0.5%)	5 (0.4%)
Frogaet (Dextropropoxyphene napsilate,Paracetamol)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	4 (0.3%)
Metamizole	2 (0.3%)	2 (0.5%)	4 (0.3%)
Synap (Caffeine,Dextropropoxyphene napsilate,Diphenhydramine hydrochloride,Paracetamol)	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)
Targin (Naloxone hydrochloride,Oxycodone hydrochloride)	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)
Tilidine hydrochloride	1 (0.1%)	2 (0.5%)	3 (0.3%)
Buprenorphine hydrochloride	1 (0.1%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																												
<table border="0"> <tr><td>Clonidine</td><td>2 (0,3%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Codeine combin (Codeine,Codeine sulfat)</td><td>1 (0,1%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Demprofeno (Dextropropoxyphene,Ibuprofen)</td><td>1 (0,1%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Dihydrocodeine</td><td>1 (0,1%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Methylsulfonylmethane</td><td>0 (0,0%)</td><td>2 (0,2%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Fainstop (Codeine phosphate,Paracetamol,Promethazine hydrochloride)</td><td>2 (0,2%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Para-selster (Caffeine,Paracetamol)</td><td>1 (0,1%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Propofan (Caffeine,Dextropropoxyphene,Paracetamol)</td><td>2 (0,2%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>2 (0,2%)</td></tr> <tr><td>Aporen (Dextropropoxyphene hydrochloride,Paracetamol)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Acotal (Eutalibital,Caffeine,Paracetamol)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Clonimin lysinate</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Dextropropoxyphene</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Dextropropoxyphene hydrochloride</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Dihydroergotamine mesilate</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Eletriptan hydrobromide</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Flupirtine maleate</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Grippostad (Ascorbic acid,Caffeine,Chlorphenamine maleate,Paracetamol)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Hycomine compound (Caffeine,Chlorphenamine maleate,Hydrocodone bitartrate,Paracetamol,Phenylephrine hydrochloride)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Mersyndol (Codeine phosphate,Doxylamine succinate,Paracetamol)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Novo-petrin (Caffeine,Paracetamol,Propyphenazone)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Paramol-118 (Dihydrocodeine bitartrate,Paracetamol)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Pentazocine</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Pethidine hydrochloride</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Singlet (Chlorphenamine maleate,Paracetamol,Phenylephrine hydrochloride)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Solpadine (Caffeine,Codeine phosphate,Paracetamol)</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Stigipane (Codeine phosphate,Meperbromate,Paracetamol)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Tapentadol</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Topiramate</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Vincente (Acetylsalicylic acid,Caffeine,Salicylamide)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,2%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Ziconotide</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> <tr><td>Zolmitriptan</td><td>1 (0,1%)</td><td>0 (0,0%)</td><td>1 (0,1%)</td></tr> </table>	Clonidine	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)	Codeine combin (Codeine,Codeine sulfat)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	Demprofeno (Dextropropoxyphene,Ibuprofen)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	Dihydrocodeine	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	Methylsulfonylmethane	0 (0,0%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)	Fainstop (Codeine phosphate,Paracetamol,Promethazine hydrochloride)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)	Para-selster (Caffeine,Paracetamol)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)	Propofan (Caffeine,Dextropropoxyphene,Paracetamol)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)	Aporen (Dextropropoxyphene hydrochloride,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Acotal (Eutalibital,Caffeine,Paracetamol)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Clonimin lysinate	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Dextropropoxyphene	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Dextropropoxyphene hydrochloride	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Dihydroergotamine mesilate	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Eletriptan hydrobromide	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Flupirtine maleate	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Grippostad (Ascorbic acid,Caffeine,Chlorphenamine maleate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Hycomine compound (Caffeine,Chlorphenamine maleate,Hydrocodone bitartrate,Paracetamol,Phenylephrine hydrochloride)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Mersyndol (Codeine phosphate,Doxylamine succinate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Novo-petrin (Caffeine,Paracetamol,Propyphenazone)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Paramol-118 (Dihydrocodeine bitartrate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Pentazocine	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Pethidine hydrochloride	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Singlet (Chlorphenamine maleate,Paracetamol,Phenylephrine hydrochloride)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Solpadine (Caffeine,Codeine phosphate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Stigipane (Codeine phosphate,Meperbromate,Paracetamol)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Tapentadol	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Topiramate	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Vincente (Acetylsalicylic acid,Caffeine,Salicylamide)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)	Ziconotide	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	Zolmitriptan	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	<p>Es gibt also kein Indiz dafür, dass die behandelnden Ärzte Patienten, die im Rahmen der AFFIRM Studie behandelt wurden, eine adäquate Schmerzmedikation vorenthalten haben. Dies gilt, wie gezeigt, auch in den ersten 13 Wochen der Studie. Deshalb ist aus Sicht von Astellas eindeutig belegt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der AFFIRM Studie adäquat umgesetzt worden ist.</p> <p>Darüber hinaus geht das IQWiG auch von falschen Voraussetzungen aus, wenn es die Frage stellt, ob BSC im Placeboarm adäquat umgesetzt worden sei. Zwar wurde vom G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, doch hatten auch die Patienten im Verumarm zwingend BSC zu erhalten. Alle Effekte,</p>
Clonidine	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Codeine combin (Codeine,Codeine sulfat)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Demprofeno (Dextropropoxyphene,Ibuprofen)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Dihydrocodeine	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Methylsulfonylmethane	0 (0,0%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Fainstop (Codeine phosphate,Paracetamol,Promethazine hydrochloride)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Para-selster (Caffeine,Paracetamol)	1 (0,1%)	1 (0,2%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Propofan (Caffeine,Dextropropoxyphene,Paracetamol)	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)																																																																																																																										
Aporen (Dextropropoxyphene hydrochloride,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Acotal (Eutalibital,Caffeine,Paracetamol)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Clonimin lysinate	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Dextropropoxyphene	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Dextropropoxyphene hydrochloride	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Dihydroergotamine mesilate	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Eletriptan hydrobromide	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Flupirtine maleate	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Grippostad (Ascorbic acid,Caffeine,Chlorphenamine maleate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Hycomine compound (Caffeine,Chlorphenamine maleate,Hydrocodone bitartrate,Paracetamol,Phenylephrine hydrochloride)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Mersyndol (Codeine phosphate,Doxylamine succinate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Novo-petrin (Caffeine,Paracetamol,Propyphenazone)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Paramol-118 (Dihydrocodeine bitartrate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Pentazocine	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Pethidine hydrochloride	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Singlet (Chlorphenamine maleate,Paracetamol,Phenylephrine hydrochloride)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Solpadine (Caffeine,Codeine phosphate,Paracetamol)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Stigipane (Codeine phosphate,Meperbromate,Paracetamol)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Tapentadol	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Topiramate	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Vincente (Acetylsalicylic acid,Caffeine,Salicylamide)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Ziconotide	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										
Zolmitriptan	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)																																																																																																																										

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die sich möglicherweise durch diese Therapie ergaben, wirkten sich somit sowohl auf den Verum- als auch auf den Placeboarm aus. Die Hypothese einer erhöhten Unsicherheit bezüglich der Ergebnissicherheit der AFFIRM Studie <u>insgesamt</u> erscheint deshalb nicht rational.</p> <p>Was das IQWiG mit der Aussage zum Ausdruck bringen möchte, dass „BSC nicht Teil der randomisierten Studienbehandlung war“, erschließt sich ebenfalls nicht. Da als BSC die Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, <u>patienten-individuell</u> optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, schließt sich nach unserem Verständnis eine Randomisierung hier grundsätzlich aus.</p> <p>Es kann somit davon ausgegangen werden, dass BSC sowohl im Placeboarm als auch im Verumarm der AFFIRM Studie adäquat umgesetzt wurde. Da sich zudem auch alle Aussagen des IQWiG zur Schmerztherapie sowohl auf die Patienten im Placeboarm als auch auf die Patienten im Verumarm beziehen, bleibt es unverständlich, warum das IQWiG daraus eine erhöhte Unsicherheit für die AFFIRM Studie als Ganzes ableitet und eine Herabstufung der Ergebnissicherheit für alle Endpunkte beim Vergleich der Behandlungsgruppen vornimmt. Diese pauschale Abwertung ist schlichtweg durch nichts gerechtfertigt.</p>	<p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass die Schmerztherapie als Teil von „Best-Supportive-Care“ über die gesamte Dauer der Studie adäquat umgesetzt wurde. Dies zeigt sich darin, dass ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarms mit starken Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist somit, insbesondere auch im Hinblick auf Endpunkte bei denen der Schmerz miterfasst wird, nicht angezeigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Zu Kap. 2.4 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse zum Zusatznutzen (Subgruppenanalyse – Mortalität – Gesamtüberleben)“:</p> <p><i>„Für die Patienten mit viszeraler Metastasierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer des Gesamtüberlebens. Ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist damit nicht belegt. Bei dieser Ableitung sind folgende Aspekte zu beachten: Da lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Metastasierungsstatus vorliegt, ist das statistisch signifikante Ergebnis für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bei der Interpretation des Ergebnisses für diese Subgruppe zu berücksichtigen. Wegen des Fehlens eines statistisch signifikanten Effekts in der Subgruppe ergibt sich jedoch eine erhöhte Unsicherheit. Da die Studie AFFIRM grundsätzlich nur zur Ableitung von Anhaltspunkten geeignet ist (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.8.1), führt die zusätzliche Unsicherheit aus der Subgruppenanalyse im vorliegenden Fall dazu, dass ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt ist.“ (S. 29-30)</i></p> <p>Bei der Betrachtung des Endpunkts Mortalität hat das IQWiG aufgrund eines Hinweises auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung eine getrennte</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Betrachtung der Subgruppen der Patienten mit bzw. ohne viszerale Metastasierung vorgenommen.</p> <p>Hierbei stellt das IQWiG einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC für Patienten ohne viszerale Metastasierung fest. Für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung hält das IQWiG einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben für nicht belegt.</p> <p>Das IQWiG führt jedoch selbst aus, dass, da lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Metastasierungsstatus vorliegt, das statistisch signifikante Ergebnis für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bei der Interpretation der Ergebnisse für diese Subgruppe eigentlich zu berücksichtigen wäre. Aufgrund der fehlenden Signifikanz in der Subgruppe läge aber eine erhöhte Unsicherheit vor. Zu dieser Unsicherheit addiert das IQWiG dann die vermeintlich erhöhte Unsicherheit, die es für die AFFIRM Studie insgesamt festgestellt zu haben glaubt (s.o.). Da es einen Anhaltspunkt aber nicht mehr weiter herabsetzen kann und das Institut es offensichtlich selbst als unsachgemäß ansieht, die Verwertbarkeit der Daten per se zu negieren, nimmt es die Herabstufung beim Ausmaß des Zusatznutzen vor. Auf diese Weise bleibt kein Zusatznutzen mehr für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung übrig.</p> <p>Dieses Aufaddieren der vermeintlichen Unsicherheiten und der „Quantensprung“ von der Wahrscheinlichkeit zum Ausmaß des</p>	<p>Da nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag, die Effektmodifikation bei keinem weiteren Endpunkt beobachtet wurde und ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Gesamtpopulation in Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten ohne viszerale Metastasierung abgesehen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzens stellen ein methodisch höchst fragwürdiges Vorgehen dar, das durch die vom IQWiG beschriebenen Methoden und die G-BA-Verfahrensordnung in keiner Weise gedeckt ist. Darüber hinaus wird durch ein solches Verfahren die vermeintliche Unsicherheit der AFFIRM Studie mehrfach in die Bewertung mit eingeschlossen, was zu einer weiteren Verzerrung in der Dossierbewertung führt.</p> <p>Da der Metastasierungsgrad lediglich einen Hinweis auf eine Effektmodifikation liefert, ist deshalb das signifikante Ergebnis für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation auf die Subgruppe übertragbar.</p>	
<p>4) Zu Kap. 2.4 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse zum Zusatznutzen - Nebenwirkungen“:</p> <p><i>„SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)</i></p> <p><i>Für die Bewertung der Nebenwirkungen liegen in Modul 4 des Dossiers keine validen Auswertungen vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) stellen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen keine adäquate Auswertung dar (Beobachtungsdauer: 9,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,8 Monate im Pla-</i></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>ceboarm). Auch die vom pU in Modul 5 dargestellten Analysen der Zahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Beobachtungsdauer) konnten nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).</i></p> <p><i>Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + BSC. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann aus diesen Ergebnissen qualitativ abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC ausgeschlossen ist. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Enzalutamid + BSC bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).</i></p> <p><i>Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In diesen Fällen ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC ist für die SUE und Therapieabbruch wegen UE nicht belegt.“ (S. 26 - 27)</i></p> <p>Astellas sieht einen geringeren Schaden (Ausmaß: erheblich) von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC in Bezug auf die genannten Parameter des patientenrelevanten Endpunkts „Sicherheit“ und einen damit verbunden erheblichen Zusatznutzen von</p>	

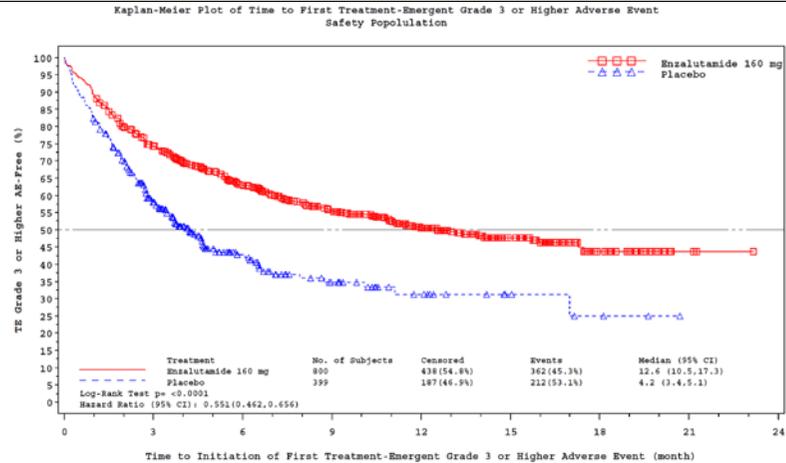
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Enzalutamid.</p> <p>Dazu werden mit dieser Stellungnahme weitere Auswertungen der drei Parameter auf die vom IQWiG vorgeschlagene Weise nachgereicht: die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad ≥ 3, die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses sowie die Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (s. Anlage 2)</p> <p>Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad ≥ 3 betrug unter Enzalutamid-Therapie 12,6 Monate [10,5 Monate; 17,3 Monate] im Vergleich zu 4,2 Monaten [3,4 Monate; 5,1 Monate]. Das relative Risiko betrug 0,551 (95 %-KI [0,462; 0,656], $p < 0,0001$).</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



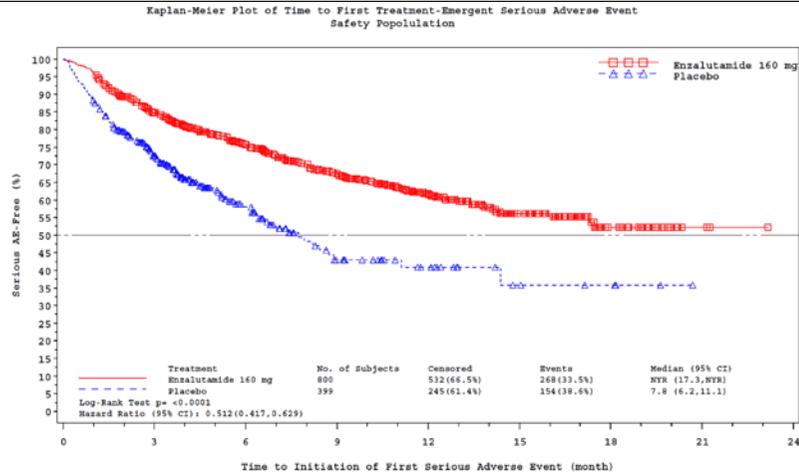
	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Enzalutamide 160 mg									
Event/Cum. Events	0/0	205/205	80/285	44/329	22/351	7/358	4/362	0/362	0/362
Patients at Risk	800	573	410	306	165	73	26	3	0
Placebo									
Event/Cum. Events	0/0	163/163	37/200	9/209	2/211	0/211	1/212	0/212	0/212
Patients at Risk	399	194	59	28	14	6	3	0	0

NYR=Not yet reached. CI=Confidence Interval.

Die Zeit bis bei 50 % der Patienten ein erstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat, wurde unter Enzalutamid-Therapie noch nicht erreicht [17,3 Monate; NYR]. Im Placeboarm betrug sie 7,8 Monate [6,2 Monate; 11,1 Monate]. Das relative Risiko lag bei 0,512 (95 %-KI [0,417; 0,629], p < 0,0001).

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



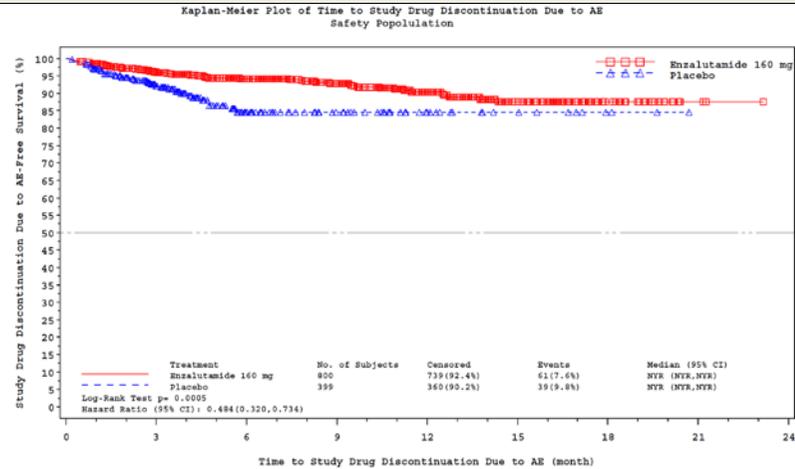
Treatment	No. of Subjects	Censored	Events	Median (95% CI)
Enzalutamide 160 mg	800	512 (66.5%)	268 (33.5%)	NYR (17.3, NYR)
Placebo	399	245 (61.4%)	154 (38.6%)	7.8 (6.2, 11.1)

Enzalutamide 160 mg	Time (month)	Event/Cum. Events	Patients at Risk
Enzalutamide 160 mg	0	0/0	800
	3	120/120	640
	6	62/192	467
	9	46/228	344
	12	24/252	182
Placebo	0	0/0	399
	3	106/106	236
	6	32/138	74
	9	14/152	30
	12	1/153	17

Die Zeit bis 50 % der Patienten die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben, wurde unter Enzalutamid-Therapie und im Placeboarm noch nicht erreicht. Die Risikoreduktion, dass ein unerwünschtes Ereignis auftritt, das zum Studienabbruch führt, betrug 51 % (RR = 0,484 (95 %-KI [0,320; 0,734], p = 0,0005).

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Enzalutamide 160 mg									
Event/Cum. Events	0/0	30/30	12/42	6/48	8/56	5/61	0/61	0/61	0/61
Patients at Risk	800	618	489	375	198	94	29	3	0
Placebo									
Event/Cum. Events	0/0	28/28	11/39	0/39	0/39	0/39	0/39	0/39	0/39
Patients at Risk	399	199	71	42	18	9	3	0	0

NYR=Not yet reached. CI=Confidence Interval.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die neu ausgewerteten Sicherheitsparameter:			<p>Aufgrund der erheblich unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm und Vergleichsarm liegt eine starke Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid vor. Dennoch wurden bei Betrachtung der naiven Proportionen von Patienten mit Ereignis unter Enzalutamid statistisch signifikant weniger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) verzeichnet. Für die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ sind die Ergebnisse nach Auswertung der naiven Proportionen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Daraus lässt sich ableiten, dass auch nach Auflösung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid, kein größerer Schaden vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Time-To-Event-Analysen für diese Endpunkte vorgelegt. Aus der Nachauswertung ergeben sich für die Endpunkte „SUE“ und „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ Vorteile von Enzalutamid + BSC gegenüber BSC alleine. Für eine vollständige Auswertung der Nebenwirkung „Krampfanfälle“ wurden nicht ausreichend Daten bereitgestellt.</p>
Zielgröße	Enzalutamid vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses	RR = 0,512 [0,417; 0,629] p < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Nebenwirkung Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich	
Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad ≥ 3	RR = 0,551 [0,462; 0,656] p < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Nebenwirkung Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich	
Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	RR = 0,484 [0,320; 0,734] p = 0,0005	Endpunktkategorie: schwerwiegende/schwere Nebenwirkung Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese zusätzlichen Auswertungen bestätigen für alle drei gemessenen Endpunkte ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes, geringeres Schadenspotential für Enzalutamid in der vom IQWiG vorgeschlagenen Darstellung (s. S. 44) und sollten für die Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens entsprechend gewürdigt werden.</p>	
<p>5) Zu Kap. 2.7.2.4.3 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse (Berücksichtigte Endpunkte – Nutzenendpunkte - Gesundheitsbezogene Lebensqualität)“:</p> <p><i>„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P): eingeschlossen, es liegen aber keine verwertbaren Ergebnisse vor.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Beide Auswertungen sind für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da nur 630 (78,8 %) Patienten im Enzalutamidarm und 241 (60,4 %) Patienten im Placeboarm in die Responderanalyse eingegangen sind und der Anteil der berücksichtigten Patienten in der Auswertung der stetigen Daten noch geringer war. Damit unterscheidet sich die Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen um mehr als 15 Prozentpunkte, weshalb die Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden können. Zusätzlich unterschreitet der Anteil der berücksichtigten Patienten in den Auswertungen der stetigen Daten zur Veränderung zwischen Randomisierung und Woche 49 in beiden Behandlungsarmen 70 %, was ebenfalls dazu führt,</i></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>dass die Ergebnisse nicht herangezogen werden können.“ (S. 48)</i></p> <p>Trotz der als valide anerkannten Methodik zur Erhebung der Lebensqualität berücksichtigt das IQWiG die Resultate zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht. Nicht einmal die Ergebnisse des FACT-P können laut IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Bei der Bewertung des FACT-P fokussiert sich das IQWiG auf die Daten zur Veränderung zwischen Randomisierung und Woche 49. Die Daten der letzten verfügbaren Erhebung gegenüber Studienbeginn werden dabei außer Acht gelassen. Hier zeigen sich jedoch für alle Subskalen (einschließlich der Prostatakarzinom-Subskala) mit Ausnahme der Subskala „Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Enzalutamid-Therapie. Das IQWiG misst diesem Ergebnis keinerlei Stellenwert bei.</p> <p>Wie das IQWiG feststellt, „unterschreitet der Anteil der berücksichtigten Patienten in den Auswertungen der stetigen Daten zur Veränderung zwischen Randomisierung und Woche 49 in beiden Behandlungsarmen 70 %“ (S. 48). In diesem Zusammenhang ist allerdings anzumerken, dass bei der Erhebung von Lebensqualitätsdaten die Sicherstellung einer ausreichend großen Studienpopulation so gut wie unmöglich ist. Speziell in der Onkologie muss mit einer hohen Abbruchquote der Patienten gerechnet werden. Das Ausfüllen der Fragebögen ist nicht nur mit einem zeitlichen Aufwand verbunden, sondern es stellt auch eine psychische und körperliche Belastung dar. Gerade in fortgeschrittenen Therapiesituationen kommt hinzu, dass die Patienten noch</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>während der Studie versterben.</p> <p>Neben der Größe der Patientenpopulation gibt es weitere erfolgskritische Parameter, die eine angemessene Darstellung der Lebensqualitätsveränderungen beeinträchtigen. Zum einen definiert jeder Lebensqualität anders und fühlt sich unterschiedlich stark durch therapeutische Interventionen eingeschränkt. Zum anderen wird Lebensqualität als Veränderungsrate über eine bestimmte Zeit gemessen. Dabei kann die Veränderung jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Dass Menschen ihre Bewertungsmaßstäbe im Laufe der Zeit ihren Erwartungen und Zielen anpassen, stellt dabei ein entscheidendes Problem dar.</p> <p>Neben der sachgerechten Erfassung der Lebensqualität im Zeitverlauf wird die Methodik - und hier vor allem die Bewertung der klinischen Relevanz - kontrovers diskutiert. Für den Fall, dass kein etabliertes Relevanzkriterium zur Verfügung steht, wird laut IQWiG Methodenpapier 4.1 der Grenzwert auf einen standardisierten Wert von 0,2 festgelegt. Für diese Vorgehensweise existiert keinerlei Evidenz. Das IQWiG referenziert auf einen Artikel, der diese Festlegung jedoch nicht bestätigt. Zum anderen erscheint es ohnehin unrealistisch, einen Schwellenwert von 0,2 zu erreichen.</p> <p>In Anbetracht der geschilderten Problematik, die kein Hersteller im Indikationsgebiet bzgl. aller Aspekte jemals lösen können, erschiene es sinnvoller, die best verfügbare Evidenz zu bewerten und nicht alle Daten von vornherein als „nicht verwertbar“ pau-</p>	<p>Für die Auswertung der gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur unzureichend verwertbare Daten vor. Der Anteil an Patienten, die in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Responderanalyse eingegangen sind (Fragebogen FACT-P), unterscheidet sich zwischen den Studienarmen erheblich, sodass eine starke Verzerrung vorliegt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten liegt bei der Auswertung der stetigen Daten (Mittelwertänderung zwischen Studienbeginn und Woche 49) im Kontrollarm bei 5,5% und im Behandlungsarm bei 28% und ist damit zu gering, um bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.</p> <p>Mit der Erfassung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D wurde erst mit dem zweiten Amendment zum Studienprotokoll begonnen. Zudem wurde dieser Fragebogen nicht in allen Ländern verwendet. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten zur ITT-Population für diesen Endpunkt gehören.</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus den genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schal zu verwerfen. Eine Einbeziehung der gemessenen Lebensqualitätsindikatoren würde ebenfalls für einen Zusatznutzen von Enzalutamid sprechen.	
<p>6) Zu Kap. 3.2.1 und 3.2.5 IQWiG-Bewertung „Behandlungsdauer“ und „Jahrestherapiekosten“:</p> <p>Behandlungsdauer: <i>„Der pU ermittelt die Behandlungsdauer für Enzalutamid anhand der medianen Behandlungsdauer von 8,3 Monaten (253 Tagen) aus der AFFIRM-Studie [13]. In der Fach- und Gebrauchsinformation [3] ist keine Beschränkung der Anwendungsdauer beschrieben, daher geht das Institut von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen aus.“ (S. 57)</i></p> <p>Jahrestherapiekosten: <i>„Bei einer Behandlungsdauer von 253 Tagen gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 36 303,14 € an. Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen resultieren 52 374,11 €.“ (S. 58)</i></p> <p>Bei der Berechnung der Behandlungskosten geht das Institut von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen aus mit der Begründung, dass in der Fach- und Gebrauchsinformationen die Anwendungsdauer nicht beschränkt wird.</p>	<p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenin-</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Astellas hält diese Annahme zur Behandlungsdauer für unplausibel, da sie die Realität nicht abbildet. Die Therapie erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Eintreten von intolerablen Nebenwirkungen. Aus diesem Grund zieht Astellas die Behandlungsdauer aus der Zulassungsstudie AFFIRM als Maßstab heran. In der AFFIRM-Studie wurde für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet im Enzalutamid-Arm eine mediane Behandlungsdauer von 8,3 Monaten beobachtet. Die Behandlung mit Enzalutamid wurde fortgeführt bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression (radiographische Progression oder Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses) oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung oder unzumutbaren Toxizität. Es wird davon ausgegangen, dass sich die berechnete mediane Behandlungsdauer von 253 Tagen auf die Situation außerhalb des Studiumfeldes übertragen lässt.</p> <p>Die im Dossier angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 36.303,14 € sind demnach als bestmöglicher Schätzer zu betrachten.</p>	<p>dividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Enzalutamid wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen (je vier Tabletten).</p>
<p>7) Zu Kap. 3.1.3 IQWiG-Bewertung "Prävalenz und Inzidenz":</p> <p><i>In diesem Zusammenhang weist das Institut darauf hin, dass die Daten zur Ermittlung der Zielpopulation in den vom pU zitierten Dossiers bzw. Beschlüssen unsicher waren. Unter Berücksichtigung der</i></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Unsicherheit könnte die Anzahl der der GKV-Patienten in der Zielpopulation zwischen ca. 2800 und 10 200 liegen [10,11].“ (S. 56)</i></p> <p>Das IQWiG stellt die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die auf Basis der G-BA-Beschlüsse zu Abirateronacetat und Cabazitaxel angegeben wurde, unter Verweis auf die bestehende Unsicherheit infrage und nennt eine Spannweite von - 56 % bis + 62 %.</p> <p>Dabei ist unstrittig, dass die Schätzung von 6.300 GKV-Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist. Allerdings bestand diese Unsicherheit bereits zum Zeitpunkt, an dem der G-BA die genannten Beschlüsse getroffen hat. Sie hat sich seitdem weder erhöht noch liegen zwischenzeitlich zusätzliche Daten vor, die eine bessere Schätzung ermöglichen würden. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass der G-BA die Schätzungen der Hersteller von Abirateronacetat und Cabazitaxel sowie die des IQWiG umfassend gewürdigt und gewogen hat, bevor er die genannte Patientenzahl (ohne Spannweite!) in seinen Beschlüssen niedergelegt hat.</p> <p>Deshalb erscheint es nicht sinnvoll, von einer einmal getroffenen Beschlusslage des G-BA ohne inhaltliche Begründung abzuweichen. Im gegebenen Fall ist dadurch kein genaueres Ergebnis oder eine Erhöhung der Ergebnissicherheit zu erwarten, zumal die vom G-BA bereits getroffenen Festlegungen noch nicht lange zurückliegen. Es wäre für alle an der frühen Nutzenbewertung</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen, hat aber keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beteiligten hilfreich, wenn einmal getroffene G-BA-Beschlüsse als „gegeben“ vorausgesetzt werden könnten, solange der G-BA sie nicht selbst infrage stellt oder das Vorhandensein zusätzlicher Evidenz ihre Revision nahelegt.</p> <p>Da die Unterteilung der Patienten in eine Subgruppe mit und eine ohne viszerale Metastasierung wie dargelegt nicht sachgerecht erscheint und nach wie vor für die Gesamtpopulation ein erheblicher Zusatznutzen beansprucht wird, erübrigt sich eine Unterteilung der Patientenzahl je Gruppe. Sollte der G-BA dieser Einschätzung nicht folgen, bietet sich als bester Schätzer die in der AFFIRM-Studie gefundene Aufteilung der Patienten an. Dort hatten 76,8 % der Patienten (921 von 1.199) keine viszerale Metastasen. Übertragen auf die Gesamtpopulation von 6.300 Patienten entspricht dies einer Zahl von 4.838 Patienten.</p>	
<p>8) Zusammenfassung</p> <p>Die Bewertung des IQWiG hat die im Dossier gegebene Einschätzung, dass ein erheblicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation belegt ist, nicht verändert. Die Bewertung bzw. die vom IQWiG getroffenen Schlussfolgerungen erscheinen in mehreren Punkten korrekturbedürftig:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Ergebnissicherheit wird über die gesamte Studie pauschal abgewertet. Dies geschieht einzig aufgrund einer rein	<p>Mit Schreiben vom 23. Januar 2014 hat der G-BA das IQWiG mit einer Ergänzung zur Nutzenbewertung der im Dossier vorhandenen Daten und im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beauftragt. Das Addendum (A14-06) zur Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Januar 2014 übermittelt.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dokuments des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG er-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hypothetischen Annahme, für deren Zutreffen es keinerlei Indiz gibt. Selbst eine nicht vollständige Umsetzung von BSC unterstellt, könnten der Vergleich der diversen Endpunkte zwischen den Gruppen dadurch nicht verzerrt worden sein, da BSC Bestandteil beider Therapiearme war. Die Gleichgerichtetheit aller Effekte und deren Ausprägung sprechen ebenfalls dafür, dass es sich um Effekte und nicht um Artefakte handelt. Niemand wird vernünftigerweise behaupten wollen, dass alle in AFFIRM beobachteten Effekte einzig und allein auf eine insuffiziente Umsetzung von BSC in den ersten 13 Wochen zurückzuführen wären. Deshalb ist eine pauschalierte, vermutlich mehr disziplinierenden als inhaltlichen Erwägungen folgende Herabstufung der Ergebnissicherheit über die gesamte Studie hinweg nicht nachvollziehbar - sie erscheint willkürlich und unverhältnismässig und ist in keinem Fall sachgerecht.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ setzt das IQWiG in der Subgruppe mit viszeraler Metastasierung neben der pauschalen Herabstufung sogar ein zweites Mal herab und das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf „kein Zusatznutzen“ herabgestuft. Die Möglichkeit, einfach die Bewertungskategorie (von der Wahrscheinlichkeit zum Ausmaß des Zusatznutzens) zu wechseln, ist bislang in keinem Methodenpapier beschrieben und somit ebenfalls willkürlich. Ein sol- 	<p>stellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen.</p> <p>Die zusätzlichen Daten zu den bewertungsrelevanten Endpunkten „SUE“, „Therapieabbruch wegen UE“ und „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für die relevanten Populationen nachgereicht und seitens des G-BA für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cher Wechsel wäre auch inhaltlich nicht nachvollziehbar und ist durch Verfahrensordnung/AM-NutzenV nicht abgedeckt, wonach Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens unabhängig voneinander zu bestimmen sind. Mit einem Zusatznutzen beim Gesamtüberleben wäre jedoch in der Gesamtschau auch der Zusatznutzen in der Gruppe mit viszeraler Metastasierung als erheblich zu werten, womit eine Unterteilung in Subgruppen hinfällig wird.</p> <ul style="list-style-type: none">• Das Methodenpapier 4.1 des IQWiG definiert Kriterien, nach denen auch nur eine Studie als Beleg für einen Zusatznutzen ausreichen kann. Diese Kriterien können im vorliegenden Fall als erfüllt angesehen werden. Sieht man von der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aufgrund der BSC-Problematik ab, wäre „Beleg“ somit die zutreffende Bewertung der Ergebnissicherheit.• Die gemessenen Parameter der Lebensqualität werden aus Gründen, die auf der Festlegung nicht a priori festgelegter Grenzwerte beruhen, generell abgelehnt, so dass diese Endpunktkategorie nicht in die Gesamtschau zur Festlegung des Zusatznutzens einbezogen wurde. Insbesondere werden auch die schmerzmindernden Effekte von Enzalutamid einzig der Endpunktkategorie „Morbidity“ zugerechnet. Richtigerweise müsste auch die Lebensqualität in die Gesamtschau zugunsten von Enzalutamid einbezogen werden.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">Die Sicherheitsendpunkte sprechen ebenfalls für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden von Enzalutamid und wurden bislang in der Gesamtschau noch nicht hinreichend gewürdigt. <p>Insgesamt ist aus all diesen Gründen die Schlussfolgerung, dass sich aus der AFFIRM-Studie ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableiten lässt, gerechtfertigt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
S. 35	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 676 719 724">Positive Effekte</th> <th data-bbox="725 676 1160 724">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 729 719 836">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)</td> <td data-bbox="725 729 1160 1350" rowspan="4">—</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 841 719 1011">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende Folgekomplikationen: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1016 719 1187">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht-schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1192 719 1347">Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)</td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	—	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende Folgekomplikationen: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation)	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht-schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)	Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)	Siehe Anmerkungen zu allgemeinen Aspekten
Positive Effekte	Negative Effekte								
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	—								
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende Folgekomplikationen: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation)									
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht-schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)									
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)									

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="277 533 719 699"> Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UA [CTCAE-Grad > 3]) </td> <td data-bbox="719 533 1153 699"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 699 1153 783"> BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="277 783 1153 1281"> <p>Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1281 719 1329"> <p>Positive Effekte</p> </td> <td data-bbox="719 1281 1153 1329"> <p>Negative Effekte</p> </td> </tr> </table>	Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UA [CTCAE-Grad > 3])		BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis		<p>Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab</p>		<p>Positive Effekte</p>	<p>Negative Effekte</p>	
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UA [CTCAE-Grad > 3])										
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis										
<p>Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab</p>										
<p>Positive Effekte</p>	<p>Negative Effekte</p>									

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	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. 36	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)</td> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;">—</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3])</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;">BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis</td> </tr> </table> <p>Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte,</p>	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	—	Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)		Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)		Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3])		BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis		
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamtmortalität)	—											
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)												
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)												
Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3])												
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis												

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	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)
	bei denen sich eine Effektmodifikation durch das Alter ergab			
S. 37	Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
Patienten mit progredientem mCRPC nach Docetaxel-Therapie	BSC ^a	Beleg für erheblichen Zusatznutzen		
a: Als „best supportive care“ wird diejenige Therapie verstanden, die ein bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care				
Tabelle 17: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer				

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	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)
	Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet	

Anlagenverzeichnis:

Anlage 1: [zu 2)] Begleitende Schmerzmedikation während der ersten 13 Studienwochen (bis Tag 91)

Anlage 2: [zu 4)] Zusätzliche „Time-to-Event-Analysen“ für unerwünschte Ereignisse

13.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	20. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid, Nr. 198, A13-33, Version 1.0, 28.11.2013
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes. Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland ist in den letzten Jahren stetig gestiegen und lag 2010 bei etwa 65.800 (1).</p> <p>Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Prostatakrebs liegt zurzeit bei 93 %, allerdings treten Sterbefälle auch nach längerem Verlauf, etwa bedingt durch Rezidive, noch auf. Die Mehrzahl der Tumoren wird in den frühen Stadien T1 und T2 entdeckt (1).</p> <p>Enzalutamid wird zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) eingesetzt, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.</p> <p>Weitere in dieser Indikation zugelassene und eingesetzte Wirkstoffe sind vor allem Abirateron, Cabazitaxel und Mitoxantron plus niedrig dosierte orale Glukokortikosteroide (z. B. Prednisolon).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seite 3	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für Enzalutamid „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 3	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Laut IQWiG Dossierbewertung konnten „...für die Nutzenbewertung Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Enzalutamid mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten.“ (S. 3)</p> <p>Nur die für die Zulassung von Enzalutamid relevante AFFIRM-Studie (2) ging in die Bewertung des IQWiG ein. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Enzalutamid vs. Placebo verglichen wurde.</p> <p>Angesichts der vom G-BA festgelegten ZVT schreibt das IQWiG in der Kurzfassung der Nutzenbewertung: „Da die BSC nicht Teil der randomisierten Studienbehandlung war, wurde geprüft, ob die Patienten im Placeboarm eine Begleitbehandlung erhielten, welche die BSC hinreichend abbildet. Dabei ergaben sich Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Schmerzbehandlung.“</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(IQWiG Dossierbewertung, S. 3).</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass in der AFFIRM-Studie, wie in klinischen Studien zur Behandlung fortgeschrittener solider Tumore generell, Unsicherheiten bestehen hinsichtlich einer adäquaten, dem WHO-Stufenschema folgenden Schmerztherapie. Allerdings entspricht die in der AFFIRM-Studie angewendete Tumorschmerztherapie durchaus dem medizinischen Standard (vgl. IQWiG Dossierbewertung, S. 3): langwirksames Opiod, zusätzlich Arzneimittel zur Behandlung von Durchbruchschmerzen („rescue medication“) und, sofern notwendig, ein Analgetikum der Stufe I nach WHO (z. B. nichtsteroidaler entzündungshemmender Wirkstoff). Inwieweit diese Schmerztherapie konsequent durchgeführt und in der Dosierung den Leitlinien entsprechend angepasst wurde, kann sicher nur anhand der individuellen Daten der Studienpatienten beurteilt werden. Eine Berücksichtigung dieses (wichtigen) Bestandteils der BSC im Rahmen der Nutzenbewertung hält die AkdÄ nicht für gerechtfertigt.</p> <p>Aufgrund des Fehlens von randomisierten, kontrollierten Studien mit aktiver Kontrollgruppe (z. B. Abirateron) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beim Scottish Medicines Consortium (SMC) ein indirekter Vergleich von Enzalutamid versus Abirateron eingereicht und wie folgt im „Advice“ des SMC kommentiert: „Since no direct comparative data are available for enzalutamide</p>	<p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass die Schmerztherapie als Teil von „Best-Supportive-Care“ über die gesamte Dauer der Studie adäquat umgesetzt wurde. Dies zeigt sich darin, dass ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarms mit starken Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist somit, insbesondere auch im Hinblick auf Endpunkte bei denen der Schmerz miterfasst wird, nicht angezeigt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 53	<p>in the treatment of mCRPC, the submitting company performed a Bucher indirect comparison of enzalutamide with abiraterone in the treatment of mCRPC to support the economic case. There was no significant difference in median OS between enzalutamide and abiraterone. Enzalutamide was superior to abiraterone for PFS, PSA response and time to treatment discontinuation. The indirect comparison was limited by a lack of transparency in the numbers of studies initially selected and excluded, and in differences in the baseline characteristics of the two studies.”(3)</p> <p>Dieser indirekte Vergleich wurde in dem Bewertungsverfahren des IQWiG nicht berücksichtigt. Der pU führte in seinem Dossier aus (Modul 4A, S. 53), dass keine indirekten Vergleiche durchgeführt worden seien.</p>	
	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Primärer Endpunkt der AFFIRM-Studie war das Gesamtüberleben (OS) mit 18,4 Monaten (Median) im Interventionsarm vs. 13,5 Monaten im Placeboarm (Hazard Ratio [HR] 0,7; p < 0,001).</p> <p>In den sekundären Endpunkten Zeit zur PSA-Progression, radiologisches progressionsfreies Überleben, Zeit zum ersten ossären Ereignis und PSA-Ansprechrare war Enzalutamid ebenfalls dem Placebo überlegen.</p>	Für die Auswertung der gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur unzureichend verwertbare Daten vor. Der Anteil an Patienten, die in die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Responderanalyse eingegangen sind (Fragebogen FACT-P), unterscheidet sich zwischen den Studienarmen erheblich, sodass eine starke Verzerrung vorliegt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten liegt bei der Auswertung der stetigen Daten (Mittelwertänderung zwi-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung Seite 19</p> <p>Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 73</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Seiten 19, 20</p>	<p>Die Daten zum sekundären Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ werden vom IQWiG als nicht verwertbar bezeichnet (IQWiG Dossierbewertung, S. 19). Auch der pU räumt in seinem Dossier eine hohe Verzerrung für diese Daten ein, da für das „Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)“ nur für 78,8 % der Patienten des Interventionsarmes und für 60,4 % der Patienten des Placeboarmes Daten vorliegen und für den EQ-5D-Fragebogen („European Quality of Life Five Domain Scale“) nur für 18,3 % bzw. 17,0 % (Modul 4A, S. 73). Diese unvollständige Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht auch aus der Publikation der AFFIRM-Studie ((2); siehe dort Table 2) hervor.</p> <p>Weiterhin besteht eine Verzerrung bezüglich der Daten zu unerwünschten Ereignissen aufgrund von unterschiedlich langen Beobachtungsintervallen in den beiden Therapiearmen. Die vorliegenden Daten sprechen jedoch dafür, dass unter Enzalutamid wahrscheinlich unerwünschte Ereignisse nicht häufiger auftreten als unter Placebo (vgl. auch IQWiG Dossierbewertung, S. 19, 20).</p> <p>Enzalutamid passiert die Blut-Hirn-Schranke, was bei Patienten mit Metastasen des Prostatakarzinoms im ZNS vorteilhaft sein könnte, aber auch zu zerebralen Nebenwirkungen führt, insbesondere zum Auftreten von Krampfanfällen (bei 0,6 % der Patienten der Zulassungsstudie) (4).</p>	<p>schen Studienbeginn und Woche 49) im Kontrollarm bei 5,5% und im Behandlungsarm bei 28% und ist damit zu gering, um bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.</p> <p>Mit der Erfassung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D wurde erst mit dem zweiten Amendment zum Studienprotokoll begonnen. Zudem wurde dieser Fragebogen nicht in allen Ländern verwendet. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten zur ITT-Population für diesen Endpunkt gehören.</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus den genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p> <p>Aufgrund der erheblich unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm und Vergleichsarm liegt eine starke Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid vor. Dennoch wurden bei Betrachtung der naiven Proportionen von Patienten mit Ereignis unter Enzalutamid statistisch signifikant weniger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) verzeichnet. Für die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Problematisch sind die vielfältigen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen der Substanz u. a. auf Ebene von CYP2C8, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, P-gp, MRP2, BCRP, OATP1B1, UGT1A1, welche aufgrund der langen Halbwertszeit von 5,8 Tagen für einen Monat oder länger anhalten können (5).</p> <p>Betroffen sind unter anderem folgende Arzneimittelgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol) • Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin) • Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel) • Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin) • Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure) • Antipsychotika (z. B. Haloperidol) • Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol) • Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil) • Herzglykoside (z. B. Digoxin) • Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon) 	<p>„Therapieabbruch wegen UE“ sind die Ergebnisse nach Auswertung der naiven Proportionen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Daraus lässt sich ableiten, dass auch nach Auflösung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid, kein größerer Schaden vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Time-To-Event-Analysen für diese Endpunkte vorgelegt. Aus der Nachauswertung ergeben sich für die Endpunkte „SUE“ und „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ Vorteile von Enzalutamid + BSC gegenüber BSC alleine.</p> <p>Für eine vollständige Auswertung der Nebenwirkung „Krampfanfälle“ wurden nicht ausreichend Daten bereitgestellt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Antivirale HIV-Medikamente (z. B. Indinavir, Ritonavir) • Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem) • Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin) • Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin) (5) <p>Es wurden bereits Mutationen im Androgen-Rezeptor identifiziert, die Resistenz gegenüber Enzalutamid vermitteln (6), und Kreuzresistenzen zwischen Abirateron und Enzalutamid beschrieben (7). Darüber hinaus wurde bei bis zu 25 % der Patienten kein Androgen-Rezeptor auf den Tumorzellen nachgewiesen (8). Diese zeigten dagegen Androgen-unabhängige Proflerationsmechanismen. Patienten, deren Prostatakarzinome mit diesen molekularen Eigenschaften einhergehen, werden auf eine Therapie mit Enzalutamid vermutlich nicht oder nur unzureichend ansprechen. Die zugrundeliegenden Mutationen könnten in Zukunft als Biomarker dienen, um – analog zum Vorgehen bei anderen Krebserkrankungen – diese primären „Poor-“ oder „Non-Responder“ bereits vor Therapiebeginn zu identifizieren (4).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt insgesamt der Einschätzung des IQWiG zu:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, und viszeraler Metastasierung: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p>Patienten mit mCRPC ohne viszerale Metastasierung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Enzalutamid ist eine weitere, aufgrund der Ergebnisse der AFFIRM-Studie gut wirksame Therapieoption für Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.</p> <p>Die AkdÄ folgt der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</p> <p>Aufgrund verschiedener neuer medikamentöser Therapieoptionen (9;10) zur Behandlung des mCRPC muss der klinische Stellenwert von Enzalutamid anhand vergleichender Studien mit aktivem Komparator in der Kontrollgruppe weiter untersucht werden. So wäre für Patienten mit mCRPC nach Docetaxel-Vorbehandlung oder für unbehandelte Patienten mit mCRPC, die nicht geeignet sind für eine Therapie mit Taxanen, ein direkter Vergleich von</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Enzalutamid vs. Abirateron notwendig.</p> <p>Offene Fragen, beispielsweise zu geeigneten Wirkstoffkombinationen, optimaler Sequenz und Patientensubgruppen mit gutem Ansprechen, können nur in derartigen Studien beantwortet werden (11).</p> <p>Die AkdÄ schlägt deshalb auch eine Befristung der frühen Nutzenbewertung auf drei Jahre vor, um dann anhand hoffentlich vorliegender vergleichender Studien („head-to-head“) den Zusatznutzen von Enzalutamid erneut zu bewerten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe, 2013.
2. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187-1197.
3. Scottish Medicines Consortium: Advice No. 911/13: Enzalutamide 40mg soft capsules (Xtandi®) Astellas Pharma Ltd: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/enzalutamide_Xtandi_FINAL_October_2013_Amended_08.11.13.pdf. Date Advice Published: 4. Oktober 2013.
4. Vogelzang NJ: Enzalutamide--a major advance in the treatment of metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1256-1257.
5. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Neue Arzneimittel - Xtandi® (Enzalutamid). *Neue Arzneimittel* 2013-15 vom 29. November 2013.
6. Korpál M, Korn JM, Gao X et al.: An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). *Cancer Discov* 2013; 3: 1030-1043.
7. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH et al.: Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur Urol* 2014; 65: 30-36.
8. Tzelepi V, Zhang J, Lu JF et al.: Modeling a lethal prostate cancer variant with small-cell carcinoma features. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 666-677.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Prostate Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Version 2.2013. 2013.
10. Horwich A, Hugosson J, de RT et al.: Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013; 24: 1141-1162.
11. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 37 - Enzalutamide (Xtandi®) for patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: http://eprints.hta.lbg.ac.at/997/1/DSD_HSO_Nr.37.pdf. 2013.

13.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Urologie

Datum	18. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Urologie</i>

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

nutzenbewertung35a@g-ba.de

18. Dezember 2013

**Stellungnahme der
Deutschen Gesellschaft für Urologie**
(Uerdinger Str. 64, 40474 Düsseldorf)
**zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Enzalutamid

veröffentlicht am 2. Dezember
Vorgangsnummer 2013-09-01-D-073

IQWiG Bericht Nr.198

Enzalutamid (Xtandi®) wird für die Indikation der Behandlung von Patienten mit progredientem kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom als Zweitlinientherapie nach Chemotherapie mit Docetaxel bewertet.

Medizinischer Hintergrund

Patienten mit progredientem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom befinden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, haben eine längere, oft mehrjährige Phase der androgen-ablativen Therapie durch medikamentöse Kastration sowie eine in der Regel mehrmonatige Chemotherapie mit Docetaxel hinter sich. Diese Patienten sind in gekennzeichnet durch das Vorliegen von oft schmerzhaften Knochenmetastasen, selten auch viszerale Metastasen, einen nach Chemotherapie in unterschiedlichem Masse reduzierten Allgemeinzustand und eine weitere Progression der Erkrankung, welche sich durch einen progressiven Anstieg des PSA-Wertes feststellen lässt. Diese Patienten haben

eine infauste Prognose und werden am Prostatakarzinom versterben. Die Prognoseerwartung dieser Patientengruppen nur mit „best supportive care“ beläuft sich auf wenige Monate.

Durch die Zulassung verschiedener innovativer Medikamente für die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms haben sich die Behandlungsoptionen für diese Patientengruppe innerhalb der letzten zwei Jahre deutlich erweitert.

2011 wurde Arbiraterone (Zytiga®), eine Substanz zur sekundären hormonellen Therapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen. Diese wird oral appliziert und hat in der Zulassungsstudie eine Lebensverlängerung von ca. 4 Monaten im Vergleich zu Placebo ergeben (Gesamtüberleben 14.8 vs 10.9 Monate) (De Bono, 2011). Die Zulassung für Arbiraterone wurde mittlerweile aufgrund ähnlich günstiger Daten (Ryan et al, 2013) für die Behandlung des kastrationsresistenten chemotherapie-naiven Prostatakarzinoms erweitert. Der Vorteil der Therapie mit Arbiraterone ist die orale Applikation bei im Vergleich zur Chemotherapie mit Docetaxel deutlich besseren Verträglichkeit.

2012 erfolgte die Zulassung von Cabazitaxel, einem Taxan, zur Zweitlinienchemotherapie nach Erstlinientherapie mit Docetaxel für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom. Die Zulassungsstudie ergab zwar eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (nur in der Intent-to-treat Analyse), aber nur eine geringe Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (im Vergleich zu Mitoxantron) und eine deutliche Taxan-typische Toxizität (de Bono et al, 2010). Die Nutzenbewertung durch den G-BA konstatierte 2012 einen geringen Zusatznutzen für die Cabazitaxel-Zweitlinientherapie.

Als dritte neue Therapieoption wurde das Radionuklid Alpharadin (Xofigo®, Radium²²³) 2013 für das kastrationsresistente Prostatakarzinom zur Therapie bei multipler Knochenmetastasierung zugelassen. Die Behandlung mit Alpharadin führte in der Zulassungsstudie zu einer deutlichen Lebensverlängerung (Parker et al, 2013). Im Gegensatz zu anderen systemischen Therapien beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom führt die Anwendung von Alpharadin, welches insgesamt sechs Mal über sechs Monate und danach nicht weiter angewendet werden kann, zu einer therapeutischen Beeinflussung ausschliesslich der Knochenmetastasen, die aber im Krankheitsverlauf des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in der Regel in dieser Krankheitsphase im Vordergrund stehen und die Symptomatik, die Lebensqualität sowie den Zeitverlauf der weiteren Progression der Erkrankung bestimmen.

Vor diesem Hintergrund erfolgt die Bewertung von Enzalutamid.

Zur Substanz

Enzalutamid ist ein Inhibitor der intrazellulären Signalübertragung des Androgenrezeptors und stellt als solches eine neue Substanzklasse dar. Es wird einmal täglich oral eingenommen, die Applikationsweise ist als sehr patientenfreundlich. Das Nebenwirkungs- und Toxizitätsprofil zeigt insgesamt in Phase II und der vorliegenden Phase III Zulassungsstudie (Scher et al, 2013) ein günstiges Profil, was ebenfalls patientenfreundlich ist, insbesondere im Vergleich zur alternativen Zweitlinientherapie mit dem Chemotherapeutikum Cabazitaxel. Die in der Phase III Studie ermittelte Lebenszeitverlängerung betrug ca. 5 Monate, sowohl für das Gesamt- wie für das progressionsfreie Überleben. Auch im Vergleich zur weiteren Alternativtherapie mit Arbiraterone, welches ebenfalls einmal täglich oral eingenommen wird, ergibt sich ein etwas günstigeres Nebenwirkungsprofil für Enzalutamid. Dies erscheint aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus auch plausibel und beruht ansonsten auf den Daten der jeweiligen Zulassungsstudien, also keinem direkten Vergleich. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid in der Zulassungsstudie im Vergleich zu Placebo nicht anders gewesen als bei Placebothherapie, kann also als ausgesprochen günstig bewertet werden.

Die Bewertung durch das IQWiG ergab die Einschätzung, dass Enzalutamid für Patienten mit progredientem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Docetaxel einen erheblichen

(Patienten ohne viszerale Metastasen) bzw. beträchtlichen Zusatznutzen (Patienten mit viszeralen Metastasen) biete. Die Grundlage der Beurteilung ist im wesentlichen die placebo-kontrollierte doppelblinde randomisierte Phase III Studie von Scher et al mit 1199 Probanden dieser Indikationsgruppe (2012). Dieser Beurteilung des IQWiG stimmen wir uneingeschränkt zu.

Einordnung im therapeutischen Spektrum

Als gut verträgliche Substanz wird Enzalutamid für die zugelassene Indikation breite Anwendung vor einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel finden. Es ist damit zu rechnen, dass mengenmässig eine erhebliche Anwendung erfolgen wird. Obwohl keine genauen Zahlen für die Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in Deutschland vorliegen, ist bekannt, dass jährlich ca. 12.000 Männer in Deutschland am Prostatakarzinom versterben. Man kann also von mehreren Tausenden Patienten rechnen, die diese Substanz erhalten werden.

Allerdings ist unklar, wie Enzalutamid sich im Spektrum der vorhandenen neuen Zweitlinientherapieoptionen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom einordnen wird. Es ist sicherlich nicht zu erwarten, dass alle Patienten Arbiraterone, Alpharadin und Enzalutamid brauchen oder erhalten werden. Eine additive Wirkung im Hinblick auf die Verlängerung der Überlebenszeit ist auch nicht zu erwarten. Eine erste Studie zur Anwendung von Enzalutamid nach Arbiraterone und Docetaxel ergab bei mehr als zwei Drittel der behandelten Patienten einen fehlenden Response (Schrader et al, 2014). Es ist auch nicht zu erwarten, dass sich eine standardisierte Sequenztherapie für alle Patientengruppen etablieren wird, sondern das erweiterte Behandlungsspektrum stellt vielmehr eine wünschenswerte Erweiterung der Optionen für eine mehr individualisierte Tumortherapie dar.

Es ist damit zu rechnen, dass binnen kurzer Zeit weitere Daten vorliegen werden, die die Wirksamkeit von Enzalutamid auch beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vor einer Docetaxel-Chemotherapie belegen werden und eine entsprechende Indkiaktionsausweitung erfolgen wird.

Zusammenfassung

Aus Sicht der urologischen wissenschaftlichen Fachgesellschaft die Substanz Enzalutamid eine sehr gut verträgliche und wirksame Ergänzung der Therapiemöglichkeiten für die Patienten der Indikationsgruppe metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, welches die Überlebenszeit verlängert und vor allem auch zu einer verbesserten Lebensqualität der betroffenen Männer in den letzten Monaten dieser Erkrankung beitragen kann.



Prof. Dr. O. Hakenberg

Generalsekretär



Prof. Dr. J. Fichtner

Präsident

Literaturverzeichnis

De Bono JS et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med.* 364(21):1995-2005, 2011

Scher H et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New Engl J Med.* 367(13):1187-97, 2012

Ryan CJ et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *New Engl J Med.* 368(2):138-48, 2013

Parker C et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med.* 369(3):213-23, 2013

De Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376(9747):1147-54, 2010

Schrader AJ et al. Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur Urol.* 65(1):30-6, 2014 (Epub July 2013)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Anmerkung wurde zur Kenntnis genommen, bleibt aber ohne Auswirkungen auf die Bewertung.

13.4 **Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Datum	23. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid (Xtandi®) wird durchgeführt für Patienten mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom mit Krankheitsprogress nach oder unter Therapie mit Docetaxel.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Enzalutamid den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht berechnet für Patienten ohne viszerale Metastasierung Anhaltspunkte für einen erheblichen und für Patienten mit viszeraler Metastasierung Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Enzalutamid ist ein weiteres, hoch wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach Therapie mit Docetaxel.• Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Sie reflektiert allerdings nicht mehr die heute vielfältigen, differenzialtherapeutischen Optionen bei diesen Patienten.• In den relevanten Endpunkten zur Mortalität und zur Morbidität einschl. der von Patienten berichteten Ergebnisse ist Enzalutamid der Vergleichsgruppe statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Bedauerlich im IQWiG Bericht ist die Nichtberücksichtigung der Daten zum Patient-related Outcome aus methodischen Gründen, weil die Qualitätsgrenze von 80% ausgefüllter Fragebögen verfehlt wurde.• Subgruppenanalysen (viszerale vs nonviszerale Metastasen, jüngere vs ältere Patienten) sind für den klinischen Einsatz von Enzalutamid nicht relevant. Auch aufgrund der	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2:1 Randomisierung wird die Zahl der Patienten im Kontrollarm bei den Subgruppenanalysen klein. Eine wissenschaftlich belastbare Begründung für eine Altersgrenze von 65 Jahren fehlt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Enzalutamid niedrig. Die Nebenwirkungen sind reversibel. <p>Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Enzalutamid mit denen von Abirateron oder Cabazitaxel vergleichbar. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Cabazitaxel. Sie ist ähnlich oder besser als die Verträglichkeit von Abirateron, auch wegen der fehlenden Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison oder Prednisolon.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 68.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren aus. Die Inzidenz steigt seit 1980 kontinuierlich. Die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Medikamentöse Androgensuppression hat den Effekt einer chemischen Kastration und ist eine effektive Therapiemaßnahme beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Situation, für die der Begriff der Kastrationsrefraktarität geprägt wurde.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bis 2011 war die einzige systemische Option, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit in dieser Krankheitssituation nachgewiesen worden war, die Chemotherapie mit Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert [2, 3, 4]. Neuere Ergebnisse zeigten u. a., dass auch bei sog. Kastrationsrefraktarität durchaus die Möglichkeit einer Beeinflussbarkeit der Tumorzellen durch antihormonelle Therapie besteht.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Für die Therapie von Patienten mit progredientem Prostatakarzinom unter effektiver Androgensuppression stehen heute systemisch wirksame Arzneimittel aus der Gruppe der Chemotherapie, der Radionuklide, der Immuntherapie und der erweiterten antihormonellen Therapie zur Verfügung. Zu letzterer gehört die mit Abirateron erzielbare, weitere Senkung des Testosteron-Spiegels durch effektive Hemmung von Cytochrom P-450c17, einem der zentralen Enzyme gonadaler und extragonadaler Androgensynthese [5]. Wirksam ist auch die Inhibition der intrazellulären Signalübertragung des Androgenrezeptors, entsprechend dem Wirkprinzip von Enzalutamid [6]. Enzalutamid wird einmal täglich oral appliziert.</p> <p>Da Ergebnisse vergleichender Studien bisher nicht vorliegen, basieren die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom vor allem auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Die Differenzialtherapie orientiert sich an der klinischen Symptomatik, an der Art der Metastasierung und am Allgemeinzustand des Patienten. Für die Mehrzahl der Erkrankungssituationen existiert mehr als eine Behandlungsoption. Ein Algorithmus für die Behandlung von Patienten mit einem sog. kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[kastrationsresistent, Fernmetastasen] --> B[ossär metastastasiert] A --> C[asymptomatisch, gering symptomatisch] B --> D[Zolendronat] B --> E[oder] E --> F[Denosumab] C --> G[keine viszerale Metastasen] C --> H[nichtviszerale / viszerale Metastasen] G --> I[Abirateron] G --> J[oder] J --> K[Docetaxel] J --> L[oder] L --> M[Sipuleuceel T] H --> N[Abirateron] H --> O[oder] O --> P[Docetaxel] C --> Q[symptomatisch] Q --> R[Symptom-orientierte Therapie] R --> S[und] S --> T[Docetaxel] S --> U[oder] U --> V[Abirateron] T --> W[Progress, Rezidiv, Kontraindikationen] V --> W W --> X[ausschließlich ossäre Metastasen] W --> Y[Abirateron] W --> Z[Enzalutamid] W --> AA[Cabazitaxel] X --> AB[223Ra] </pre>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Bei progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel empfehlen die aktuellen Leitlinien für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine der folgenden Therapieoptionen [2, 3, 4], bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron ▪ Enzalutamid ▪ Cabazitaxel ▪ Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung ▪ Kombination von 1.-4. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung <p>Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst</p> <p>Tabelle 1: Systemische Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Chemotherapie mit Docetaxel oder bei Kontraindikationen</p> <table border="1" data-bbox="147 1150 1361 1345"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>PSA-RR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>De Bono,</td> <td></td> <td>Mitoxantron</td> <td>Cabazitaxel</td> <td>755</td> <td>17,8 vs 39,2⁶</td> <td>1,4 vs 2,8</td> <td>12,7 vs 15,1</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PSA-RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	De Bono,		Mitoxantron	Cabazitaxel	755	17,8 vs 39,2 ⁶	1,4 vs 2,8	12,7 vs 15,1	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PSA-RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)										
De Bono,		Mitoxantron	Cabazitaxel	755	17,8 vs 39,2 ⁶	1,4 vs 2,8	12,7 vs 15,1										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
2010 [5]					p = 0,0002	p < 0,0001	p < 0,0001		
De Bono, 2011 [6]		Placebo	Abirateron	1195	6 vs 29 p < 0,001	3,6 vs 5,6 0,67 ⁷ p < 0,001	10,9 vs 14,8 0,65 p < 0,001		
Scher, 2012 [7]		Placebo	Enzalutamid	1199	2,0 vs 54 p < 0,001	2,9 vs 8,3 0,40 p < 0,001	13,6 vs 18,4 0,63 p < 0,001		
Parker, 2011 [8]	ossär meta-stasiert	Placebo	²²³ Radium	921	6 vs 16 p < 0,001		11,2 vs 14,0 0,70 p = 0,002		
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² PSA-RR – PSA-Ansprechrage in %, hier biochemische Remission mit Rückgang des PSA \geq50% des Ausgangswertes; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <p>In Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Abirateron den Hinweis für einen beträchtlichen, für Cabazitaxel den Hinweis für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p>									

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 1199 Männern mit progredienter Erkrankung nach Chemotherapie. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [7].</p>	
	<p>4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist methodisch nachvollziehbar und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.</p> <p>Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation bei Patienten in gutem Allgemeinzustand wider. Dort geht es weniger darum, ob Enzalutamid gegeben wird, sondern eher darum, ob es als erstes der jetzt zugelassenen Medikamente oder in welcher Sequenz es eingesetzt wird. Unklar ist auch, ob sich der zunehmende Einsatz der erweiterten antiandrogenen Therapie mit Abirateron beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vor Docetaxel auf die Wirksamkeit späterer Thera-</p>	<p>Wenngleich mit Abirateron und Cabazitaxel für die patientenindividuelle Entscheidung bedeutsame Behandlungsoptionen hinzugekommen sind, so ist der Stellenwert dieser in der Versorgung noch neuen Wirkstoffe in der klinischen Praxis, auch im Vergleich zueinander, derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Anwendung von Abirateronacetat und Cabazitaxel zählt in dem Indikationsgebiet noch nicht zum allgemeinen Therapiestandard, weswegen die Wirkstoffe im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Erwägung gezogen wurden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	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)
	piemaßnahmen auswirkt.	
	<p>4. 2. Endpunkt Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Enzalutamid führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4,8 Monaten. Dieser Unterschied ist klinisch relevant. Crossover wird in der Publikation der Zulassungsstudie nicht erwähnt. Aus dem Dossier geht hervor, dass 22 Patienten vom Placebo- in den Enzalutamid-Arm wechselten. Bei dieser niedrigen Zahl ist keine signifikante Beeinflussung des Gesamtergebnisses zu erwarten. Warum die Zahl der Crossover-Patienten in dieser Studie so niedrig liegt, geht aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor.</p> <p>Eine Berechnung des Zusatznutzens für die Subgruppen von Patienten mit oder ohne viszerale Metastasen können wir nicht nachvollziehen. Die Gruppe der prognostisch ungünstigen Patienten mit</p>	Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen, hat aber keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	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)
	viszeralen Metastasen beträgt 23% aller Studienpatienten. Die mittlere Überlebenszeit wurde von 9,5 auf 13,4 Monate verlängert. Das ist klinisch relevant. Die Zulassungsstudie war nicht darauf angelegt, einen Zusatznutzen für Subgruppen zu belegen.	
	<p>4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Sowohl die biochemische Remissionsrate (siehe Tabelle 1) als auch die signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, biochemisch und bildgebend, bestätigen den kausalen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit des Medikamentes und der Verbesserung der Prognose.</p>	
	<p>4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der FACT-P Fragebogen verwandt. Er wurde für Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt und validiert. Auch hier zeigte sich im Behandlungsarm eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo-Arm. Bei der Verwendung von Daten des FACT-P Fragebogens ergibt sich ein</p>	Für die Auswertung der gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur unzureichend verwertbare Daten vor. Der Anteil an Patienten, die in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Responderanalyse eingegangen sind (Fragebogen FACT-P), unterscheidet sich zwischen den Studienarmen erheblich, sodass eine starke Verzerrung vorliegt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten liegt bei der Auswertung der

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	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)
	<p>grundsätzliches methodisches Problem. Die Zahl ausgefüllter Fragebögen liegt unter der vom IQWiG gesetzten Qualitätsgrenze von 80%. Entsprechend wurden die Daten nicht in die Bewertung aufgenommen. Im Manual der DGHO haben wir festgelegt, dass die Daten der Fragebögen zur Lebensqualität auch bei einer Rücklaufquote $\geq 50\%$ berücksichtigt werden [9]. Diese Festlegung ist der Realität geschuldet: Patienten mit fortgeschrittenem Malignom haben am Ende ihres Lebens andere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen. Dazu passt, dass die Rücklaufquote der Fragebögen in dem schlechter laufenden Kontrollarm mit 60,4% deutlich niedriger als im Enzalutamid-Arm lag. Die Daten aus den ausgefüllten Fragebögen sind dennoch aussagekräftig.</p> <p>Eine besondere Belastung bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom stellen die ossären Komplikationen dar. Enzalutamid führt zu einer klinisch relevanten, auch statistisch signifikanten Verbesserung von Parametern wie der Schmerzlinderung und der Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression.</p> <p>Im IQWiG Bericht wurde eine separate Berechnung des Nutzens für die Subgruppe der Patienten mit dem Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Komplikationen“ nach Alter durchgeführt. In</p>	<p>stetigen Daten (Mittelwertänderung zwischen Studienbeginn und Woche 49) im Kontrollarm bei 5,5% und im Behandlungsarm bei 28% und ist damit zu gering, um bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.</p> <p>Mit der Erfassung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D wurde erst mit dem zweiten Amendment zum Studienprotokoll begonnen. Zudem wurde dieser Fragebogen nicht in allen Ländern verwendet. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten zur ITT-Population für diesen Endpunkt gehören.</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus den genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	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)
	dieser Analyse der Subgruppe einer Subgruppe konnte für die jüngeren Patienten kein Zusatznutzen berechnet werden. Wir halten solche Berechnungen nicht für zielführend. Die Kontrollgruppen sind klein, ein belastbarer medizinischer Hintergrund für die Auftrennung von Patienten bei einer Altersgrenze von 65 Jahren fehlt.	
	<p>4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen</p> <p>Häufiger unter Enzalutamid wurden Hitzewallungen und Kopfschmerzen beobachtet, auch Hypertonie. Insgesamt traten allerdings im Verum- weniger Nebenwirkungen als im Placebo-Arm auf. Die Abbruchrate der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 8%, ohne signifikanten Unterschied zum Placebo-Arm.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Enzalutamid ist hoch wirksam bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Krankheitsprogress unter oder nach Chemotherapie mit Docetaxel. Kritische Nebenwirkungen traten bisher nicht auf. Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Enzalutamid mit denen von Abirateron oder Cabazitaxel vergleichbar.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	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)
	Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Cabazitaxel. Sie ist ähnlich oder besser als die Verträglichkeit von Abirateron, auch wegen der fehlenden Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison/Prednisolon.	

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2013/2014, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al.: [EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer.](#) Eur Urol 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] DOI: S0302-2838(13)01199-8. 10.1016/j.eururo.2013.11.002
4. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
5. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
6. 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. PMID: 20888992
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8815
8. Parker S, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
9. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf

13.5 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und Arbeitskreis urologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Datum	20.12.2013
Stellungnahme zu	Xtandi™ / Enzalutamid
Stellungnahme von	Prof. Dr. Jürgen Gschwend, München, Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, Arbeitskreis urologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Jürgen Gschwend, Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu: IQWiG Bewertung 2.3.2 Studiencharakteristika</p> <p><i>Damit die Studie AFFIRM als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bewertet werden konnte, war anhand der Begleitbehandlungen zu prüfen, ob die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) in der placebo-kontrollierten Studie adäquat umgesetzt wurde. Hier ergaben sich Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Schmerzbehandlung.</i></p> <p><i>Laut den Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht wurde die Schmerzbehandlung in den ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung auf ein einzelnes lang-wirksames narkotisches Schmerzmittel, ein Medikament zur Behandlung von Durchbruchschmerzen (rescue medication) und, sofern notwendig, auf einen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff festgelegt. Von den Festlegungen bzgl. der Begleittherapie (und damit auch der Schmerztherapie) durfte nur abgewichen werden, falls es für das Wohlbefinden des Patienten absolut notwendig war, wobei der Verbleib des Patienten in der Studie mit dem medizinischen Monitor des pU abgestimmt werden musste. Anhand dieser Informationen blieb unklar, ob für die Patienten in diesem Zeitraum eine adäquate Schmerztherapie gewährleistet war. Insbesondere hinsichtlich der stark wirksamen Schmerzmittel (z. B. Weltgesundheitsorganisation [WHO] Stufe 3) kann für einen Pati-</i></p>	

Stellungnehmer: Jürgen Gschwend, Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>enten eine Umstellung des Schmerzmittels aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder mangelnder Wirksamkeit notwendig werden. In Anbetracht der hohen Hürden, die sich aus den Anforderungen des Studienprotokolls ergaben, ist fraglich, ob eine solche Umstellung durch die Prüfarzte in adäquatem Umfang und zu einem adäquaten Zeitpunkt durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurde aus den Angaben in den Studienunterlagen nicht klar, wie mit Patienten umgegangen wurde, die beim Studienbeginn noch keine Schmerztherapie erhalten hatten. Laut Studienbericht (nicht jedoch laut Studienprotokoll) wurden die Schmerzmittel nur für diejenigen Patienten festgelegt, die bei der Screening-Visite (bis zu 4 Wochen vor der Randomisierung) eine Schmerztherapie benötigten. Da 83 % der Patienten im Studienverlauf mindestens ein Schmerzmittel als Begleitmedikament erhielten, betraf dies mindestens 17% der Patienten. Weiterhin ging aus dem Fallberichtsbogen (case report form [CRF]) nicht hervor, wie die Festlegung der Schmerztherapie für die ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung zu dokumentieren war. Daher ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, wie und ggf. welche Schmerzmittel für die Patienten festgelegt wurden.</i></p> <p><i>Anhand der im Verlauf der Studie gegebenen Begleitmedikamente ist zu erkennen, dass im Placeboarm ein höherer Anteil der Patienten mit stark wirksamen Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde als im Enzalutamid-Arm. Dies kann zwar als Hinweis gewertet werden, dass irgendwann im Studienverlauf eine individuelle Schmerztherapie bei den Patienten im Sinne einer BSC angewendet wurde, gibt aber keinen Aufschluss über die</i></p>	

Stellungnehmer: Jürgen Gschwend, Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Schmerzmittelgabe in den ersten 13 Wochen nach Studieneinschluss.</i></p> <p><i>Eine Strahlentherapie des Knochens war als Begleitbehandlung erlaubt. Allerdings führte die Strahlentherapie des Knochens dazu, dass der Patient das Kriterium einer skelettbezogenen Komplikation und damit das Kriterium einer Progression erfüllte. Wie weiter unten in diesem Abschnitt erwähnt, führte eine Progression zum Abbruch der Studienbehandlung, falls zusätzlich eine anschließende Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie geplant war.</i></p> <p><i>Schließlich sei angemerkt, dass sich in den Studienunterlagen kein Hinweis findet, dass die Patienten jegliche palliative Behandlung gemäß Leitlinien erhalten konnten.</i></p> <p><i>Insbesondere aufgrund der Einschränkungen bei der Schmerztherapie in den ersten 13 Wochen blieb daher unklar, ob die für die vorliegende Fragestellung zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie AFFIRM adäquat umgesetzt wurde. Aufgrund dessen war die Studie AFFIRM für die Fragestellung der Nutzenbewertung insgesamt mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Dies wurde bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, indem die Wahrscheinlichkeit um eine Stufe (z. B. von Hinweis auf Anhaltspunkt) reduziert wurde. Im Folgenden wird die Behandlung im Placeboarm der Studie trotz der Unklarheit als „BSC“ bezeichnet.</i></p> <p><i>Die Einschätzung hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weicht von derjenigen des pU ab, der be-</i></p>	

Stellungnehmer: Jürgen Gschwend, Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>schreibt, dass die Patienten in beiden Studienarmen neben der Therapie Enzalutamid bzw. Placebo eine individualisierte unterstützende Behandlung nach BSC, z. B. eine adäquate Schmerztherapie erhielten.</i></p> <p>Vom IQWiG wird angezweifelt, dass bei den in die AFFIRM Studie eingeschlossenen Patienten Best Supportive Care adäquat umgesetzt wurde und dies v.a. in Bezug auf die Schmerzbehandlung in den ersten 13 Wochen.</p> <p>Auch wenn Vorgaben bezüglich der Schmerzmedikation in den ersten 13 Wochen gemacht wurden, um eine unverzerrte Auswertung des sekundären Endpunkts „Änderung der Schmerzintensität in Woche 13“ zu ermöglichen, so durfte gemäß Studienprotokoll natürlich davon abgewichen werden, wenn dies aus Sicht des behandelnden Arztes klinisch erforderlich war. Eine Absprache mit dem Medical Monitor war dafür notwendig.</p> <p>Für das IQWiG ist fraglich, ob</p> <p><i>„in Anbetracht der hohen Hürden, die sich aus den Anforderungen des Studienprotokolls ergaben [...] eine solche Umstellung durch die Prüfärzte in adäquatem Umfang und zu einem adäquaten Zeitpunkt durchgeführt wurde“.</i></p> <p>Dies würde unterstellen, dass die behandelnden Ärzte zur Ver-</p>	

Stellungnehmer: Jürgen Gschwend, Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>meidung der Kontaktaufnahme mit dem Medical Monitor und dem damit verbundenen (vermeintlichen) Aufwand auf eine angemessene palliative Behandlung von schwer erkrankten Prostatakarzinompatienten verzichten. Dies ist rein spekulativ und hat keinerlei Bezug zur Realität des Umgangs mit onkologischen Patienten in klinischen Studien.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist uns der Satz (Seite 3) „Da die BSC nicht Teil der randomisierten Studienbehandlung war, wurde geprüft, ob die Patienten im Placeboarm eine Begleitbehandlung erhielten, welche die BSC hinreichend abbildet“ unverständlich. Wie genau hat das IGWiG das geprüft? Weiterhin war BSC natürlich Bestandteil beider Studienarmen und wird in Studien wie AFFIRM immer (auch bei Vorgaben) nach Ermessen des Untersuchers eingesetzt, da ansonsten dieses Patientenkollektiv keine adäquate Behandlung erhalten würde.</p> <p>Wir können eine erhöhte Unsicherheit der AFFIRM Studie für die Fragestellung der Nutzenbewertung daher nicht erkennen. Die Reduzierung der Wahrscheinlichkeit für einen Nutzen auf „Anhaltspunkt“ ist deswegen aus unserer Sicht, also der Sicht des Kliniklers nicht gerechtfertigt.</p>	<p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass die Schmerztherapie als Teil von „Best-Supportive-Care“ über die gesamte Dauer der Studie adäquat umgesetzt wurde. Dies zeigt sich darin, dass ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarms mit starken Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist somit, insbesondere auch im Hinblick auf Endpunkte bei denen der Schmerz miterfasst wird, nicht angezeigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

13.6 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	19. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi®
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführende Hinweise</p> <p>Janssen-Cilag ist pharmazeutischer Unternehmer des Arzneimittels Zytiga® (Abirateronacetat), das zugelassen ist mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie (ADT), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, sowie mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. (Janssen-Cilag, 2013)</p> <p>Der vom IQWiG bewertete Wirkstoff Enzalutamid ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet (Astellas, 2013).</p> <p>Damit besteht eine Überschneidung der Zulassung beider Wirkstoffe, die daher in unmittelbarem Wettbewerb zueinander stehen. Aus diesem Grund sieht sich Janssen-Cilag als berechtigt an, zu der Zusatznutzenbewertung von Enzalutamid eine Stellungnahme abzugeben. Im Folgenden werden wir zu den Punkten zweckmäßige Vergleichstherapie,</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielpopulation, Schadenspotential und Datengrundlage Stellung nehmen. Vorab lässt sich zusammenfassend folgende Schlussfolgerung ziehen:</p> <p>Aufgrund der Unsicherheiten im Hinblick auf die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und die adäquate Umsetzung von Best-Supportive-Care (BSC) als zVT in der Studienpopulation und der Unsicherheiten hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen (UE) von besonderem Interesse, speziell der Krampfanfälle als allein unter Enzalutamid-Therapie beobachtetes und auf den Wirkmechanismus der Substanz zurückzuführendes UE ist die Bewertung mit einem „erheblichen Zusatznutzen“ gegenüber der zVT nicht gerechtfertigt. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass nur unzureichende Zahlen zum Umfang der Zielpopulation unter Berücksichtigung der analysierten Subpopulationen vorhanden sind. Der Anteil dieser Subpopulationen an der Zielpopulation sollte jedoch zur finalen Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	
<p>Unterschiedliche zVT im gleichen Anwendungsgebiet</p> <p>Der G-BA hat als zVT in der frühen Nutzenbewertung von Enzalutamid folgende Therapie festgelegt:</p> <p>„Best-Supportive-Care (z.B. adäquate Schmerztherapie). Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“ (Nutzendossier 2013-09-01-D-073, Modul 3, S. 6)</p> <p>Diese zVT unterscheidet sich von derjenigen, die für Abirateronacetat im gleichlautenden Indikationsgebiet festgelegt wurde. Für Abirateronacetat zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, ist die zVT (Nutzendossier 2011-10-01-D-023, Modul 3, S. 9f.):</p> <ul style="list-style-type: none">• In der Best-Supportive-Care-Population: Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (z.B. adäquate Schmerztherapie).• In der Patientenpopulation, die für eine Retherapie mit Docetaxel geeignet ist: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (Docetaxel-Retherapie). <p>Welche Gründe vorliegen, für Enzalutamid eine anderslautende zVT als für Abirateronacetat in derselben Indikation festzulegen, ist unklar. Dies beinhaltet auch die Frage, warum BSC die zVT für die Gesamtpopulation der Männer mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, darstellt.</p> <p>Enzalutamid ist in der identischen Indikation wie Abirateronacetat und Cabazitaxel zugelassen, jedoch ist laut G-BA jetzt BSC die zVT für die</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gesamte Zielpopulation. Diese Einschätzung teilt Janssen-Cilag nicht, da dies keinesfalls den Empfehlungen der Leitlinien oder der aktuellen Behandlungsrealität entspricht (Wirth M, 2011) Zustimmung möchte Janssen-Cilag, dass infolge des medizinischen Fortschritts in genau dieser Indikation in den vergangenen Jahren derzeit zwar tatsächlich weniger Patienten eine Docetaxel-Retherapie erhalten als noch vor zwei Jahren, gleichzeitig erhält aber auch ein zunehmend geringerer Anteil der Patienten weiterhin BSC allein ohne eine zusätzliche aktive Tumortherapie. Der größte Teil der Patientenpopulation wird heute mit onkologisch aktiven Substanzen wie z.B. Abirateronacetat, Cabazitaxel und begleitender BSC behandelt.</p>	
<p>Umsetzung der zVT in der zur Bewertung verwendeten Evidenz</p> <p>Gemäß der Entscheidung des G-BA, Enzalutamid mit Best-Supportive-Care (BSC) als zVT zu vergleichen, verlangt die Frage nach der Definition von BSC und ob dies entsprechend der allgemeinen Definition von BSC in der AFFIRM-Studie tatsächlich auch adäquat abgebildet ist bzw. ob BSC in der Studienpopulation adäquat umgesetzt wurde.</p> <p>Zwar existiert noch immer keine einheitliche Definition des Begriffs BSC (Boland A, 2013), jedoch verwenden IQWiG und G-BA die Definition „bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“. Wenn in einer klinischen Studie keine genaue Definition von BSC</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angewendet wird, so sollte zumindest klar dokumentiert sein, aus welchen Bestandteilen sich BSC zu welchen Zeitpunkten zusammensetzt. Sonst kann nicht davon ausgegangen werden, dass eine Umsetzung des Prinzips BSC tatsächlich gewährleistet war.</p> <p>Zum einen besteht aus Sicht von Janssen-Cilag (und wie vom IQWiG festgestellt) eine Unsicherheit insbesondere hinsichtlich der in der Studie durchgeführten Schmerzbehandlung. Zwar gibt der pU an, dass die Patienten in der AFFIRM-Studie eine individualisierte unterstützende Behandlung mit BSC, z.B. eine adäquate Schmerztherapie, erhalten hätten, jedoch durften die Studienpatienten in den ersten 13 Wochen nach Beginn der Studientherapie lediglich ein einzelnes langwirksames narkotisches Schmerzmittel begleitet von einem Medikament zur Behandlung von Durchbruchschmerzen und, sofern notwendig, einen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff erhalten. Von den Festlegungen hinsichtlich der Begleittherapie (und damit auch der Schmerztherapie) durfte nur abgewichen werden, wenn dies für das Wohlbefinden des Patienten absolut notwendig war, wobei der Verbleib des Patienten in der Studie mit dem medizinischen Monitor des pU abgestimmt werden musste, sodass nicht klar ist, inwiefern für die Patienten während dieses Zeitraums tatsächlich eine adäquate Schmerztherapie gewährleistet war.</p> <p>Generell ist aus den Studiendaten und den Angaben im Dossier nicht ersichtlich, inwiefern die Patienten auch die vom G-BA als zVT definier-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>te BSC-Therapie tatsächlich über den Studienverlauf erhielten. Neben den bereits durch das IQWiG erwähnten Einschränkungen hinsichtlich des Beginns der erfassten Begleitmedikamente, sollten auch Kortikosteroide Bestandteil von BSC sein, auch wenn sie vom G-BA als nicht obligater Bestandteil von BSC bewertet werden (Nutzendossier 2013-09-01-D-073, Modul 3, S. 7).</p> <p>Kortikosteroide sind jedoch in der Behandlungsrealität wesentlicher Bestandteil der palliativen Therapie von Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen und werden daher in dieser Indikation beim Prostatakarzinom auch von den Leitlinien empfohlen (Wirth M, 2011). Neben der Verwendung als Begleitmedikation finden Kortikosteroide ihren Einsatz außerdem als Bestandteil von BSC zur Palliation, zur positiven Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit und Müdigkeit, zur Reduktion tumorbedingter Schmerzen und zur Verbesserung der Lebensqualität, zusätzlich aber auch wegen ihrer direkten antiproliferativen Wirkung, die insbesondere beim metastasierten Prostatakarzinom bereits mehrfach (in Form von PSA-Ansprechen und objektivem Ansprechen) in Studien gezeigt wurde (Fizazi K, 2012; Sternberg CN, 2009; Tannock IF, 1996; Wirth M, 2011). Unter Berücksichtigung all dieser Unsicherheiten hinsichtlich des Gebrauchs von Schmerzmedikation und Kortikosteroiden als auch weiterer Bestandteile der BSC ist damit nicht sichergestellt, dass in der AFFIRM-Studie BSC als zVT konsequent umgesetzt wurde.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Datengrundlage zur Nutzenbewertung (Ausschlusskriterien der zugrundeliegenden AFFIRM-Studie)</p> <p>Ausschlusskriterien in der AFFIRM-Studie im Hinblick auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle waren laut Studienprotokoll: Krampfanfälle in der Anamnese, unter Einschluss von Fieberkrämpfen, Bewusstseinsverlust, transiente ischämische Attacken (TIA) in den 12 Monaten vor Studienbeginn und jegliche Prädisposition für Krampfanfälle (z.B. Schlaganfall, zerebrale arteriovenöse Malformationen, Schädelhirntrauma mit Bewusstseinsverlust mit nachfolgender Hospitalisierung). Zudem beinhalteten die Ausschlusskriterien die Einnahme zahlreicher, die Krampfschwelle potentiell erniedrigender Medikamente (Aminophyllin/Theophylline; atypische Antipsychotika (z.B. Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Ziprasidon), Bupropion, Klasse IA- und III Antiarrhythmika (e.g., Amiodaron, Bretylium, Disopyramid, Ibutilid, Procainamid, Quinidin, Sotalol), Dolasetron, Droperidol, Gatifloxacin/Moxifloxacin, Insulin, Lithium, Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin, Clarithromycin), Pethidin, Penothiazin-Antipsychotika (z.B. Chlorpromazine, Mesoridazine, Thioridazine), Pimozid, trizyklische und tetrazyklische Antidepressive (z.B. Amitriptylin, Desipramin, Doxepin, Imipramin, Maprotilin, Mirtazapin), Venlafaxine) (Nutzendossier 2013-09-01-D-073, Modul 4, S. 232ff).</p> <p>Neben dem Ausschluss von Patienten mit erhöhtem Risiko für Krampfanfälle aus der AFFIRM-Studie waren außerdem auch Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den folgenden medizinischen Konditionen ausgeschlossen: klinisch relevante kardiovaskuläre Erkrankung unter Einschluss eines unkontrollierten Hypertonus, Anamnese eines kürzlich vorangegangenen Myokardinfarktes oder einer Angina pectoris, Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse III/IV (mit Ausnahme einer Ejektionsfraktion von $\geq 45\%$), Anamnese klinisch relevanter ventrikulärer Arrhythmien oder eines AV-Blocks (mit permanentem Schrittmacher), so dass eine finale Beurteilung hinsichtlich der Sicherheit auch für diese Patienten nicht gewährleistet ist. Auch Aussagen zu Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind diesbezüglich nicht zu machen, da Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) zu Studienbeginn von den klinischen Studien ausgeschlossen waren. Zudem wurde bisher noch keine formale Studie mit Enzalutamid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung abgeschlossen. Patienten mit einem Serumkreatinin $>177 \text{ mol/l}$ (2mg/dl) waren von den klinischen Studien ausgeschlossen (Astellas, 2013; EMA, 2013b).</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Tatsache haben FDA und EMA die Durchführung einer weiteren Studie gefordert, die Patienten einschließen soll, die ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle aufweisen, da in dieser Population (die jedoch einen nicht zu vernachlässigenden Anteil der mCRPC-Patienten in Deutschland darstellt) das günstige Risikoprofil der Substanz nicht sichergestellt ist (EMA, 2013a; FDA, 2012). Daher wird der pU auch eine Postmarketing-Safety-Studie unter Einschluss von 350 Patienten mit einem erhöhten Risiko für Krampfanfälle durch-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führen.</p> <p>Durch Ausschlusskriterien wie Schlaganfälle, TIAs, insulinpflichtige Diabetiker und viele weitere, die in dieser Patientenpopulation zu einem nicht geringen Anteil vorhanden sind, reduziert sich die Patientenpopulation, für die eine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid vorhanden ist, deutlich. Auch für diese Annahmen sollte der pU zumindest näherungsweise Zahlen hinsichtlich der Größe der tatsächlich für Enzalutamid in Frage kommenden Patientenpopulation unter Berücksichtigung nicht oder nur mit Vorsicht zu behandelnder Risikopatienten vorlegen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
Seite 28 Tabelle 12 End- punkt Gesamt- samt- überle- ben	<p>Ungenauere Subgruppenbildung; Zielpopulationen nicht quantifizierbar</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasen zum Zeitpunkt des Screenings (Interaktionstest: $p = 0,15$). Deshalb erfolgte durch das IQWiG zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit viszeraler bzw. ohne viszerale Metastasierung.</p> <p>Es bleibt unklar, welche Patienten in dieser Subgruppenbildung erfasst sind: Neben der Unterteilung nach viszeralen Metastasen findet sich zudem eine Angabe zu den Patienten in der Studienpopulation mit Weichteilmetastasen (IQWiG Nutzenbewertung A13-33; S. 15). Zwar geht aus den Angaben im Dossier zu Enzalutamid hervor, dass 196 von 800 Patienten im Enzalutamid-Arm und 82 von 399 Patienten im Placebo-Arm viszerale Metastasen hatten, die im Dossier des pU ausschließlich als Metastasen in Lunge und Leber beschrieben werden (Nutzendossier 2013-09-01-D-073, Modul</p>	<p>Da nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag, die Effektmodifikation bei keinem weiteren Endpunkt beobachtet wurde und ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Gesamtpopulation in Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten ohne viszerale Metastasierung abgesehen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>4). Es findet sich aber zusätzlich die Angabe, dass 63,1% der Patienten Knochen- und Weichteilmetastasen bzw. 7,8% der Patienten alleinige Weichteilmetastasen (d.h. insgesamt 70,9% der Patienten Weichteilmetastasen alleine oder in Kombination mit Knochenmetastasen) aufwiesen. Für beide Bezeichnungen bleibt letztendlich unklar, welche Lokalisationen damit jeweils genau umfasst sind. Offen bleibt z.B., ob Lymphknotenmetastasen als Weichteilmetastasen gewertet wurden, wenn ja, ob dies sowohl für regionäre (Stadium N1) als auch nicht-regionäre (Stadium M1a) zutrifft und ob weitere Metastasenlokalisationen (z.B. Darm, Hirn, Dura, weitere Lokalisationen) separat erfasst oder ebenfalls als viszerale Metastasen und/oder Weichteilmetastasen gezählt wurden.</p> <p>In der Bewertung des G-BA zu Pertuzumab wurde die Patientenpopulation ebenfalls anhand des Vorhandenseins von viszerale Metastasen unterteilt, jedoch hat der G-BA darin die Metastasierung differenzierter definiert: „nicht-viszerale Metastasen, das sind Metastasen in der Brust (Anmerkung Janssen-Cilag: und damit auch der Lunge), in den Knochen, im Knochenmark, in den Lymphknoten, in der Haut und im Binde- und Stützgewebe (soft tissue); viszerale Metastasen – das sind alle nicht als nicht-viszeral eingeordneten Gewe-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>be und Strukturen“ (Beschluss des G-BA zu Pertuzumab vom 1. Oktober 2013, BAnz AT 25.10.2013 B4). Aus medizinischer Sicht sollte bei allen fortgeschrittenen Tumoren eine einheitliche Begriffsdefinition für viszerale Metastasierung bzw. Weichteilmetastasen verwendet werden, sodass von der einheitlichen Anwendung der Begriffe ausgegangen werden kann.</p> <p>Weiterhin ergibt sich aus dem Dossier des pU und der Nutzenbewertung des IQWiG kein Anhaltspunkt, wie groß der Anteil der mCRPC-Patienten mit und ohne viszerale Metastasierung in der zu bewertenden Indikation in der Zielpopulation in Deutschland tatsächlich ist. Ohne genaue Angaben zum Anteil der mCRPC-Patienten mit viszeraler Metastasierung in der Zielpopulation lässt sich nicht sicher beurteilen, inwiefern eine Unterteilung der Studienpopulation und eine getrennte Nutzenbewertung für diese beiden Subpopulationen gerechtfertigt und richtig ist.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
Seite 28 Tabelle 12 und Seite 32 Tabelle 14 End- punkt Zeit bis zur ersten skelett- bezo- genen Kompli- kation	<p>Einfluss des Anteils der Patienten über 65 Jahre auf die Bewertung des Endpunkts Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation</p> <p>Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich laut IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen jeweils für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation (skeletal related event; SRE). Auf das Gesamtergebnis (Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen) hat dies laut Bewertung der IQWiG keine Auswirkung.</p> <p>Die Bewertung in dieser Subgruppe wirkt sich jedoch insofern auf die Nutzenbewertung aus, dass die Studienpopulation im Median 69 Jahre alt war, sodass die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten älter als 65 Jahre war. Somit ist nur für den entsprechend geringeren Anteil der Patienten mit einem Alter unterhalb von 65 Jahren der Zusatznutzen beträchtlich. Unklar bleibt, inwiefern sich hinsichtlich der Gesamtpopulation dann dennoch ein beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt SRE ergeben kann. Es bedarf zur Beurteilung der Auswirkungen auf die Bewertung des Zusatznutzens einer Aussage zu den relativen Anteilen dieser beiden Subgruppen</p>	<p>Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ zeigten die Ergebnisse der vorgelegten Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid, mit einem medianen Unterschied von 3,4 Monaten zum Vergleichsarm.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	in der AFFIRM-Studienpopulation und auch in der Zielpopulation, um den Endpunkt Zeit bis zum ersten SRE adäquat beurteilen zu können.	
Seite 26 Zeile 26 bis Seite 27 Zeile 14	<p>Nebenwirkungen, insbesondere Krampfanfälle</p> <p>Das IQWiG bewertet das Auftreten von AE in der AFFIRM-Studie wie folgt: <i>Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + BSC. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann aus diesen Ergebnissen qualitativ abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC ausgeschlossen ist. [...] Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung einer potentiellen Verzerrung durch die längere Therapiedauer im Enzalutamidarm ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen kein statis-</i></p>	<p>Aufgrund der erheblich unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm und Vergleichsarm liegt eine starke Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid vor. Dennoch wurden bei Betrachtung der naiven Proportionen von Patienten mit Ereignis unter Enzalutamid statistisch signifikant weniger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) verzeichnet. Für die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ sind die Ergebnisse nach Auswertung der naiven Proportionen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Daraus lässt sich ableiten, dass auch nach Auflösung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid, kein größerer Schaden vorliegt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Time-To-Event-Analysen für diese Endpunkte vorgelegt. Aus der Nachauswertung ergeben sich</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p><i>tisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In diesen Fällen ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung kein größerer Schaden zeigt, womit ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für die SUE und Therapieabbruch wegen UE nicht belegt sei. Der pU leitet im Gegensatz zu der Einschätzung des IQWiG für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) einen Beleg für keinen größeren Schaden ab.</i></p> <p><i>Insbesondere Krampfanfälle als UE in der Studienpopulation werden in dieser Darstellung nicht hinreichend berücksichtigt. Nach der Einschätzung des IQWiG liegen für dieses UE keine verwertbaren Ergebnisse vor. Damit sei ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für diesen Endpunkt nicht belegt. Hinsichtlich des Auftretens des UEs wird berichtet, dass ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Enzalutamid nicht beobachtet wurde.</i></p> <p><i>Aus Sicht von Janssen-Cilag trifft dies nicht für Krampfanfälle als UE zu, die lediglich im Enzalutamid-Arm, nicht jedoch im Vergleichsarm beobachtet wurden, auch wenn es sich lediglich um</i></p>	<p>für die Endpunkte „SUE“ und „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ Vor-teile von Enzalutamid + BSC gegenüber BSC alleine.</p> <p>Für eine vollständige Auswertung der Nebenwirkung „Krampfanfälle“ wurden nicht ausreichend Daten bereitgestellt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>0,9% der Patientenpopulation im Enzalutamid-Arm handelte, also sieben Patienten (bzw. neun Patienten unter Einschluss von zwei weiteren berichteten Patienten mit krampfanfall-ähnlichen Ereignissen mit starkem Verdacht auf einen Krampfanfall (Patient #300-83 (vasovagales Syndrom); Patient #812-01 (TIA mit abnormem EEG) (FDA, 2012)). Damit fällt aufgrund der kleinen Fallzahl die Beurteilung einer statistischen Signifikanz zwar schwer, es kann dennoch klar festgestellt werden, dass dieses UE ausschließlich unter einer Therapie mit Enzalutamid auftrat. Auch wenn der pU argumentiert, dass neben der Therapie mit Enzalutamid anderweitige Gründe kausal für die Krampfanfälle waren, muss bedacht werden, dass in einer randomisierten Studie auch derartige kausale Faktoren gleichmäßig in beiden Armen vertreten sein sollten.</p> <p>Zudem lässt sich das Auftreten von Krampfanfällen auch dem Wirkmechanismus von Enzalutamid und der Blut-Hirn-Gängigkeit der Substanz zuschreiben, der auf einer Inhibition des GABA-gebundenen Chloridkanals basiert. Basierend auf den Angaben zum Wirkmechanismus und den in den durchgeführten Studien zu Enzalutamid aufgetretenen Krampfanfällen enthält die Fachinformation daher auch folgenden Abschnitt: Vorsicht ist geboten bei der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>Anwendung von Enzalutamid bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren (z.B. zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus; gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken) (Astellas, 2013; EMA, 2013b).</p> <p>Es ist somit nicht selbstverständlich, von einer zufälligen Verteilung dieses UEs auszugehen. Das IQWiG bewertet die Daten zum Auftreten von Krampfanfällen so, dass für dieses UE keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen, da unklar ist, ob die vom pU dargestellten Ergebnisse diesen Endpunkt hinreichend messsicher abbilden. Zudem sei ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für diesen Endpunkt nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der die Krampfanfälle nur deskriptiv berichtet und nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens einbezieht.</p> <p>Beim Auftreten eines UEs in nur einem der beiden Studienarme (und sei es auch nur in kleiner Fallzahl) sollte davon ausgegangen werden, dass ein größerer Schaden vorhanden ist, wenn auch nicht</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>final belegt. Zudem wurde nicht klar beschrieben, nach welchen Kriterien die Prüfärzte Krampfanfälle in der Studie dokumentieren sollten bzw. ob die Liste der von den Prüfärzten dokumentierten Krampfanfälle vollständig oder nur teilweise in die Bewertung eingegangen ist. Damit bleibt laut IQWiG unklar, ob die vom pU dargestellten Ergebnisse diesen Endpunkt hinreichend messsicher abbilden können, es bleibt damit aber auch unklar, ob nicht tatsächlich mehr Krampfanfälle auftraten als beschrieben.</p>	
Seite 49	<p>Weitere UE von besonderem Interesse</p> <p>Neben den im Dossier erwähnten UEs wären ergänzende Angaben sinnvoll bzw. Informationen notwendig, inwiefern auch das Auftreten der folgenden UEs in die Nutzenbewertung eingeflossen sind, da diese in Modul 4 des Nutzendossiers zu Enzalutamid teilweise keine Erwähnung finden, jedoch in der Studie beschrieben wurden. In den AFFIRM-Studiendaten, im FDA-Review und dem CHMP Assessment Report der EMA werden zusätzlich als häufigste Grad 3/4-UEs auch spinale Rückenmarkskompressionen und Cauda-Equina-Syndrom und Infektionen des unteren respiratorischen Trakts aufgeführt, des Weiteren als häufigste UEs Kopfschmerzen</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>und Hitzewallungen (EMA, 2013a; FDA, 2012).</p> <p>Als weitere UEs von speziellem Interesse werden außerdem beispielsweise die folgenden UEs (u.a. auch im FDA-Review) berichtet, die ebenfalls im vorgelegten Dossier nicht als solche aufgeführt sind:</p> <p><i>Fatigue:</i> Das IQWiG berücksichtigt in der Nutzenbewertung hinsichtlich des Auftretens von UEs auch, dass ein Teil der unerwünschten Ereignisse in der AFFIRM-Studie auch Nutzenaspekte (z.B. Fatigue oder Schmerz) abbildeten (IQWiG Nutzenbewertung A13-33; S. 20 Zeile 18-28). Dies bedeutet, dass damit auch Patienten mit Ereignissen erfasst wurden, die eventuell zugleich durch spezifisch erhobene Endpunkte zur Morbidität (z.B. Schmerzprogression) erfasst wurden. Gemäß der Begutachtung des IQWiG wäre, unter der Voraussetzung, dass Enzalutamid + BSC einen höheren Nutzen hat als BSC allein, zu erwarten, dass der Anteil der Patienten mit UE aufgrund von Nutzenaspekten im Placeboarm höher ist als im Enzalutamidarm. Das führt zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Enzalutamid + BSC.</p> <p>Weiterhin sollte berücksichtigt werden, dass Fatigue als UE unter</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>Enzalutamid häufig auftritt, aber im Gegensatz z.B. zu Schmerz und auch im Gegensatz zur Annahme des IQWiG definitiv nicht in einem der Endpunkte zur Morbidität (hier Schmerzprogression) abgebildet ist. Neben der Tatsache, dass für eine derartige Annahme zumindest die Angabe einer hohen Kollinearität zwischen Fatigue und Schmerz gegeben und zudem statistisch bestätigt worden sein müsste, stellt Fatigue eindeutig ein separat und nicht in einem anderen Morbiditätsendpunkt zu erfassendes UE dar.</p> <p><i>Stürze und sturzbedingte Unfälle:</i> Stürze traten bei 4,6% der mit Enzalutamid behandelten Patienten gegenüber 1,3% im Vergleichsarm. Diese Stürze waren nicht mit Krampfanfällen oder Bewusstseinsverlusten assoziiert. Die Stürze waren zudem bei Patienten unter Enzalutamid gravierender und führten zu nicht-pathologischen Frakturen, Gelenkverletzungen und Hämatomen.</p> <p><i>Spinalkanal-Kompression und Cauda-Equina-Syndrom:</i> Diese traten bei 7,5% der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 4,8% der Placebo-Patienten auf, wobei die Mehrzahl dieser Ereignisse auch tatsächlich während der Therapie mit Enzalutamid auftraten (unter Enzalutamid: 5,6% von 7,5% unter Placebo 4,3% von 4,8%).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	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)
	<p>Im FDA-Review wird darauf hingewiesen, dass natürlich auch Krankheitsprogression und die längere Dauer der Nachbeobachtung potentielle Confounder darstellen könnten, dass aber die Mehrzahl dieser UEs unter Therapie auftraten, die UEs zudem Grad 3/4 waren und in einer signifikanten Anzahl von SUEs resultierten. Inwiefern zudem das Cauda-Equina-Syndrom dem Begriff Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz übereinstimmt, der keiner medizinisch gängigen Nomenklatur entspricht, sollte zudem erläutert werden.</p>	

Literaturverzeichnis

Astellas. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Xtandi 40 mg (Stand: Juni 2013). 2013

Boland A, Dickson R, Jack B, Stevenson J. Best supportive care: Do we know what it is? The University of Liverpool. 2013 [Zugriff am 18.12.2013]. URL: http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=y5PHFNh_S88%3D&tabid=625.

EMA. CHMP assessment report: Xtandi (enzalutamide) Procedure No EMEA/H/C/002639. 2013a

EMA. EPAR Produktinformation zu Xtandi. 2013b [Zugriff am 19.12.2013b]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.

FDA. Addendum to Clinical Review of NDA 203415 for XTANDI (enzalutamide). 2012

Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983-992.

Janssen-Cilag. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Zytiga 250 mg (Stand: September 2013). 2013

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; 27(32): 5431-5438.

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14(6): 1756-1764.

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, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). 2011

13.7 Stellungnahme: medac GmbH

Datum	19. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid / Xtandi®
Stellungnahme von	<i>medac GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. F. von Götz,

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die vom G-BA vorgeschlagene Vergleichstherapie des best supportive care angemessen?	<p>Zu Abirateron und Cabazitaxel, jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nach einer primären Behandlung mit Docetaxel konnte gezeigt werden. Wenngleich mit Abirateron und Cabazitaxel für die patientenindividuelle Entscheidung bedeutsame Behandlungsoptionen hinzugekommen sind, so ist der Stellenwert dieser in der Versorgung noch neuen Wirkstoffe in der klinischen Praxis, auch im Vergleich zueinander, derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Anwendung von Abirateronacetat und Cabazitaxel zählt in dem Indikationsgebiet noch nicht zum allgemeinen Therapiestandard, weswegen die Wirkstoffe im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Erwägung gezogen wurden.</p> <p>Für Mitoxantron sowie für eine Retherapie mit Docetaxel, jeweils in Kombination mit Corticosteroiden, liegt eine nur stark limitierte Evidenz vor. Mit Abirateron und Cabazitaxel stehen neue Behandlungsoptionen auch für die Patienten zur Verfügung, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, weshalb der Stellenwert der Docetaxel-Retherapie derzeit nicht abschließend beurteilbar ist.</p>

Stellungnehmer: Dr. F. von Götz,

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

Für die Nutzenbewertung von Enzalutamid wurde die AFFIRM-Studie herangezogen (Scher et al, 2012). Es handelt sich hierbei um eine Phase 3 Studie mit doppelt-verblindetem Aufbau, bei der 1199 Männer mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingeschlossen wurden. In einem 2:1 Verhältnis wurde entweder oral Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg (800 Patienten) oder Placebo (plus best supportive care) verwendet (399 Patienten). Diese Prostatakrebs-Patienten sollten Testosteronwerte auf dem Kastrationsniveau haben aber dennoch drei steigende PSA-Werte oder einen radiographisch dokumentierten Progress aufweisen (Kastrationsresistenz). Es sollte vorab bereits eine Docetaxel-Therapie stattgefunden haben. Es sprachen 54% der Patienten auf die Therapie an (PSA-Reduktion >50%) im Vergleich zu 2% im Placebo-Arm. Das mediane Gesamtüberleben betrug 18,4 Monate versus 13,6 Monate im Placebo-Arm. Die progressionsfreie Zeit betrug 8,3 Monate versus 3,0 Monate.

Das Ziel der Beurteilung des IQWiG war einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zur best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zu bewerten, bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

In der AFFIRM-Studie wurden nicht ausschließlich Docetaxel-resistente Patienten eingeschlossen, d.h. ein vermutlich großer Teil der eingeschlossenen Patienten hatte auf die durchgeführte Docetaxel-Therapie zunächst angesprochen aber im weiteren Verlauf wieder einen steigenden PSA-Wert oder eine radiographisch dokumentierte Progression gezeigt. Patienten mit einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die auf eine erste Therapie mit Docetaxel angesprochen haben, lassen sich auch mit einem zweiten Kurs Docetaxel behandeln, wie es unter anderem Caffo et al. (2011) anhand von 46 aufeinanderfolgenden Patienten gezeigt haben. Dabei sprachen 66% biochemisch (PSA-Wert) auf die Therapie an. Das mediane Gesamtüberleben belief sich auf 18 Monate nach der Docetaxel-Rechallenge. Hier ist es aber wichtig neben den Komorbiditäten und dem Performance-Score drei Faktoren heranzuziehen ob ein Docetaxel-Rechallenge sinnvoll wäre: Die Güte der Antwort auf die erste Docetaxel-Behandlung, die Dauer der behandlungsfreien Zeit (s. auch Loriot et al., 2010) und die PSA-Entwicklung in dieser Zeit.

Auch Heck et al. (2012) zeigten an 44 konsekutiven Patienten, dass eine Docetaxel-Rechallenge sinnvoll sein kann. Von initial 36 (82%) Patienten, die auf eine Docetaxel-Therapie ansprachen zeigten bei einer Rechallenge 10 Patienten (28%) eine Reduktion des PSA > 50%. Das mediane Gesamtüberleben betrug 21,8 Monate nach Docetaxel-Rechallenge, die mediane progressionsfreie Zeit 5,9 Monate. Die Autoren schließen, dass ein erstes Ansprechen auf Docetaxel mit einem verbesserten Gesamtüberleben nach einer Docetaxel-Rechallenge korreliert und somit diese Therapieoption in dieser Situation berücksichtigt werden sollte.

Unserer Meinung nach ist die Docetaxel-Rechallenge für die Subgruppe der Docetaxel-sensitiven Patienten (Ansprache auf die erste Therapie mit Docetaxel mit einer PSA-Reduktion >50%) eine bessere Vergleichsgruppe für die Nutzenbewertung von Enzalutamid als best supportive care.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

13.8 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	23.12.2013
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Am 2. Dezember 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi®) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht. Enzalutamid wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zu Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit viszeraler Metastasierung bzw. ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten ohne viszerale Metastasierung besteht.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG beruht auf einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (AFFIRM). Bei der Prüfung, inwiefern der Placeboarm hinreichend der BSC entspricht, ergab sich für das Institut eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich der Gewährleistung einer adäquaten Schmerzbehandlung. Aus diesem Grund wurde die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt abgestuft.</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Endpunkt Gesamtüberleben (primärer Endpunkt der Zulassung) sah das IQWiG einen Hinweis auf eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p-Wert = 0,15) hinsichtlich der Lokalisation der Metastasen (viszerale vs. nicht viszerale Metastasierung). Hieraus ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Patienten mit nicht viszeraler Metastasierung und kein Zusatznutzen für solche mit viszeraler Metastasierung. Im Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ zeigt sich ebenso ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: p-Wert = 0,199), woraus ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patienten <65 Jahre bzw. ein geringer Zusatznutzen für Patienten ≥65 Jahre abgeleitet wird. Positive Effekte ergeben sich zusätzlich im Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ als beträchtlicher Zusatznutzen, im Endpunkt „Änderung der Schmerzintensität“ sowie bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) als nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die gesamte Population. Zusammenfassend sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit viszeraler Metastasierung bzw. einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten ohne viszerale Metastasierung.</p>	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen) eingebunden. Die Fragen an externe Personen und deren Ant-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>worten dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. 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 beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um 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>	<p>Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung sowie 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zum zweiten Mal seit dem Inkrafttreten des AMNOG sieht das IQWiG bei einem onkologischen Arzneimittel einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen in einer Subpopulation. Da nach der Methodik des Instituts bei einer Zulassungsstudie regelhaft höchstens nur ein Hinweis erfolgen kann, führt die unterstellte Unsicherheit in einer Studieneigenschaft bzw. Begleitintervention (hier: adäquate Schmerzbehandlung) jedoch erneut zu einer Abstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen</p>	

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anhaltspunkt. Zunächst erscheint die Setzung des Ankerpunktes in der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit auf einen Hinweis (statt Beleg) vor dem Hintergrund der kürzlich in „Allgemeine Methoden 4.1“ definierten Anforderungen an einen Beleg aus einer Studie als besonders kritisch. Abgesehen von der grundsätzlich kritischen Haltung des vfa zu den vom IQWiG aufgestellten und von den Feststellungen der Zulassungsbehörden abweichenden Anforderungen (points to consider), wären alle vom IQWiG aufgestellten besonderen Anforderungen (Anzahl der Zentren, p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie, Auswertungen für Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte) als erfüllt anzusehen. Somit widerspräche die Einschätzung des IQWiG, dass die „besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden“, für die AFFIRM Studie nicht als erfüllt anzusehen sind, dem eigenen aktuellen Methodenpapier des Instituts. Als ausschlaggebend für das Institut (unklar auf welche Version der Allgemeinen Methoden bezogen) erweist sich die Einschätzung, dass die Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Studienzentren hinweg nicht möglich war. Für die Studie AFFIRM lägen lediglich Subgruppenanalysen nach geografischer Region vor (Nordamerika vs. Europa und Europa vs. übrige Welt) und auch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Diese Forderung erscheint nach Auffassung des vfa als nicht wissenschaftlich angemessen, da bei einer Gesamtzahl von 156 Studienzentren (für N = 800 im Enzalutamid+BSC Studienarm vs. N = 399 Placebo+BSC Studienarm) kaum von aussagekräftigen und zweckdienlichen Ergebnissen</p>	<p>Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten sind bei der AFFIRM-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere kann die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren hinweg, mangels Einzeldarstellungen, nicht überprüft werden. Subgruppenanalysen untergliedert nach geografischer Region liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor und nur unterteilt nach den Regionen Nordamerika, Europa und übrige Welt.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausgegangen werden kann. Im Schnitt ergäbe eine Subgruppenanalyse pro Zentrum eine absolute Zahl von 6 vs. 3 Patienten, woraus sich die Plausibilität solcher Anforderungen durch das IQWiG zur Überprüfung der Konsistenz der Ergebnisse stellt.</p> <p>Die Herangehensweise des Instituts ist umso bedenklicher, da aus der unterstellten nicht ausreichend sichergestellten adäquaten Schmerzbehandlung eine weitere Abstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt erfolgt. Diese Abstufung erscheint vor dem Hintergrund der vom IQWiG aufgeführten Erklärungen als gänzlich inadäquat, da eine potenzielle Unsicherheit hinsichtlich der Schmerzbehandlung auf der Ebene der jeweils davon im plausiblen Maß tangierten Endpunkte (z.B. Zeit bis zur Schmerzprogression) und nicht auf der gesamten Studienebene diskutiert und bewertet werden sollte. Letztlich bleiben ja von dieser Unsicherheit zum analgetischen Behandlungsregime andere in die Bewertung einbezogene Endpunkte gänzlich unbeeinflusst (Gesamtüberleben). Aufgrund des Vorgehens des IQWiG bei der Quantifizierung des Zusatznutzens bewirkt die Übertragung der vom IQWiG unterstellten Unsicherheiten auf die Studienebene aber sowohl eine Abstufung der verfügbaren Evidenz auf einen Anhaltspunkt als auch die Aberkennung des Zusatznutzens im Endpunkt Mortalität für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung.</p> <p>Laut IQWiG zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis (p-Wert von 0,15) auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung. Das IQWiG stellt</p>	<p>Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass die Schmerztherapie als Teil von „Best-Supportive-Care“ über die gesamte Dauer der Studie adäquat umgesetzt wurde. Dies zeigt sich darin, dass ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarms mit starken Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist somit, insbesondere auch im Hinblick auf Endpunkte bei denen der Schmerz miterfasst wird, nicht angezeigt.</p> <p>Da nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag, die Effektmodifikation bei keinem weiteren Endpunkt beobachtet wurde und ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation er-</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierbei wie folgt fest:</p> <p>„Für die Patienten mit viszeraler Metastasierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer des Gesamtüberlebens. Ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist damit nicht belegt. Bei dieser Ableitung sind folgende Aspekte zu beachten: Da lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Metastasierungsstatus vorliegt, ist das statistisch signifikante Ergebnis für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bei der Interpretation des Ergebnisses für diese Subgruppe zu berücksichtigen. Wegen des Fehlens eines statistisch signifikanten Effekts in der Subgruppe ergibt sich jedoch eine erhöhte Unsicherheit. Da die Studie AFFIRM grundsätzlich nur zur Ableitung von Anhaltspunkten geeignet ist (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.8.1), führt die zusätzliche Unsicherheit aus der Subgruppenanalyse im vorliegenden Fall dazu, dass ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt ist.“ Das heißt mit anderen Worten, dass das IQWiG die Unsicherheit auf Studienebene, die aus der Begleitintervention zur Schmerzlinderung entsteht, additiv auf die aus einem Hinweis auf Effektmodifikation bei einem schmerzirrelevanten Endpunkt (Gesamtmortalität) und der einen hierdurch keinen statistisch signifikanten Effekt bezogen auf diesen Endpunkt aufweisenden Subpopulation überträgt, um somit dieser Subpopulation jeglichen endpunktbezogenen Zusatznutzen abzusprechen.</p>	<p>mittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Gesamtpopulation in Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten ohne viszerale Metastasierung abgesehen.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wiederholt wird dabei eine Studienpopulation in weitere Subgruppen aufgeteilt, wobei immer häufiger bereits vereinzelte schwache Hinweise (hier p-Wert von 0,15) für Interaktionseffekte ohne Effekturnkehr (HR 0,78 vs. HR 0,57) in nur einem Endpunkt für das IQWiG als ausreichend erscheinen. Im vorliegenden Fall führt dies nicht nur zu einer differenzierten Bewertung des Zusatznutzens nach Subgruppen, sondern sogar zu einer inadäquaten Feststellung, dass der Zusatznutzen nicht belegt sei. Es ist aus methodischer Sicht nicht nachvollziehbar, aus welchen Erwägungen der Powerverlust für die kleinere Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung in keinster Weise berücksichtigt wird und lediglich auf die erhöhte Unsicherheit durch das nicht mehr statistisch signifikante Ergebnis (bei deutlich gleicher Effektrichtung) abgestellt wird, ein Ergebnis, dass durch diese Art von „Slicing“ der Zielpopulation künstlich hervorgerufen wird. Letztlich widerspricht diese Vorgehensweise auch dem eigenen Methodenpapier des Instituts. Hierin heißt es: „Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten unter Beachtung der drei oben angesprochenen Aspekte in Bewertungen einfließen und nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren“. Zudem führt IQWiG aus: „Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen muss anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests vorgenommen werden. Der Befund, dass in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen aber nicht, kann (inferenzstatistisch) nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekts</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>interpretiert werden.“ sowie „Liegt mindestens ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so werden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet.“ Aus diesen eigens aufgestellten Prämissen kann die Einschätzung des IQWiG, dass ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt sei nicht nachvollzogen werden und widerspricht somit der eigenen, in seinen Methodenpapieren festgehaltenen rationale des Instituts.</p> <p>Ebenso wenig nachvollziehbar verbleiben die Ausführungen des IQWiG zu den unterschiedlichen Ausprägungen des Endpunktes „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ hinsichtlich der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Test auf Interaktionseffekte mit einem p-Wert von 0,199). Auch wenn diese Effektmodifikation bei letztlichen Empfehlungen des IQWiG nicht entscheidend ist, so bleibt die ähnlich gelagerte Frage nach methodischer Plausibilität dieser Ausführungen offen.</p> <p>Als bedenklich einzustufen ist nach Auffassung des vfa der Umgang des IQWiG mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (hier gemessen mit FACT-P). So bemängelt das Institut, dass „die Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen um mehr als 15 Prozentpunkte“ sich unterschieden hat, „weshalb die Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden kön-</p>	<p>Für die Auswertung der gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur unzureichend verwertbare Daten vor. Der Anteil an Patienten, die in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Responderanalyse eingegangen sind (Fragebogen FACT-P), unterscheidet sich zwischen den Studienarmen erheblich, sodass eine starke Verzerrung vorliegt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten liegt bei der Auswertung der stetigen Daten (Mittelwertänderung zwischen Studienbeginn und Woche 49) im Kontrollarm bei 5,5% und im Behandlungsarm bei 28% und ist damit zu gering, um bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.</p> <p>Mit der Erfassung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D wurde erst mit dem zweiten Amendment zum Studienprotokoll begonnen. Zudem wurde dieser Fragebogen nicht in allen Ländern verwendet. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten zur ITT-Population für diesen Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nen“. Ebenso wird festgehalten: „Zusätzlich unterschreitet der Anteil der berücksichtigten Patienten in den Auswertungen der stetigen Daten zur Veränderung zwischen Randomisierung und Woche 49 in beiden Behandlungsarmen 70 %, was ebenfalls dazu führt, dass die Ergebnisse nicht herangezogen werden können.“ Der vfa folgt zwar der grundsätzlichen methodischen Einschätzung, dass die Verzerrungsanfälligkeit von patientenberichteten Endpunkten mit sinkender Rücklaufquote zunimmt, lehnt jedoch den Umgang des IQWiG mit eingereichten Daten im Sinne einer generellen Ausblendung der Ergebnisse kategorisch ab. Vor dem Hintergrund der zuletzt seitens des G-BA, der Patientenvertretung und des IQWiG selbst immer wieder geforderten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der Umgang des IQWiG mit der bestverfügbaren Evidenz zumindest unverständlich. Anstatt die eingereichten Ergebnisse aus der vorliegenden Zulassungsstudie zu bewerten, wurde diese Evidenz gänzlich aus der Bewertung ausgeschlossen und somit ignoriert. Die gänzliche Ausblendung der vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspricht zusätzlich den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Seitens der EMA werden die HRQoL-Daten ausdrücklich in die Nutzen-Risiko-Abwägungen einbezogen. Es wird hierbei festgestellt: „In the MDV3100 arm there were 43.2 % of patients with improved quality of life compared to 18.3 % in the placebo arm. The difference was statistically significant.“ (Quelle: EMA/CHMP/383457/2013) Auch im Vergleich mit einer anderen HTA-Institution wie das Scottish Medicines Consortium (SMC) ist dies der Fall: „This was achieved in 43% (281/651) of</p>	<p>gehören. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus den genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>

Stellungnehmer: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>enzalutamide patients and 18% (47/257) of placebo patients (p<0.001).“ (Quelle: SMC No. (911/13)) Die vom IQWiG für die Auswertbarkeit als kritisch bewerteten Rücklaufquoten bestätigen zudem die methodischen Herausforderungen der Erhebung patientenberichteter Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die kontextabhängig (beispielsweise in einem palliativen Setting) mit entsprechend geringen Rücklaufquoten gekennzeichnet sein können. Hierdurch zeigt sich wiederholt, dass eine universelle Forderung nach Durchführung von Lebensqualitätsmessungen und einem parallelen Vorliegen von möglichst wenig verzerrungsanfälligen Daten mit praxisbezogenen Besonderheiten adäquat abgewogen und entsprechend gewürdigt werden muss. Insbesondere darf das aus Sicht des G-BA konstatierte Fehlen von verwertbaren Daten zur Lebensqualität in onkologischen Indikationen beispielsweise nicht zwangsläufig als Versäumnis des pharmazeutischen Herstellers und damit diesem zu Last ausgelegt werden.</p>	
<p>2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Positiv hervorzuheben ist die seitens des G-BA erfolgte Streichung der vielfach kritisierten Docetaxel-Retherapie als Teil der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (vgl. abgeschlossene Verfahren zu Abirateronacetat und Cabazitaxel), da diese sich in der realen Versorgung nicht wiederfindet und somit eine formal hergeleitete, aber nicht real umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt hat.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Enzalutamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 13. Januar 2014
von 13.18 Uhr bis 14.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Franzen
Herr Dr. Groß-Langenhoff
Frau Bleckmann
Herr Dr. Tuschl

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

Frau Erhardt
Herr Dr. Fleischmann

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

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Hakenberg (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Fichtner (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zu unserer mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu Enzalutamid. Wir haben als Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens und auch der heutigen mündlichen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG, in der das IQWiG für Patienten mit Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht, für Patienten ohne Metastasierung sogar einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die zu dieser Dossierbewertung des IQWiG eingegangen sind, zum einen von Astellas Pharma GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, von der Deutschen Krebsgesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft und von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von Medac Pharma GmbH, von Janssen-Cilag und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Entsprechend zahlreich sind die Teilnehmer an unserer heutigen mündlichen Anhörung. Es sind dies Herr Professor Franzen, Herr Dr. Groß-Langenhoff, Frau Bleckmann und Herr Dr. Tuschl von Astellas, Frau Erhardt und Herr Dr. Fleischmann vom Janssen-Cilag, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac, Herr Ludwig und Herr Spehn von der AkdÄ. Nicht gekommen sind Herr Professor Hakenberg und Herr Professor Fichtner von der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Herr Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie sowie Herr Dintsios und Herr Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sind hier.

Mein Vorschlag wäre, dass Astellas kurz auf die im Wesentlichen im Raum stehenden Fragestellungen eingeht. Tragen Sie bitte nicht Ihre komplette Stellungnahme vor, weil wir die alle zur Kenntnis genommen haben. Für mich ist der entscheidende Punkt, über den wir heute diskutieren müssen, die Frage der Aussagesicherheit der zugrunde liegenden Studien. Darauf will ich Sie aber keinesfalls beschränken. Ich sage nur: Darüber würde ich gern ein bisschen intensiver diskutieren. – Herr Tuschl, beginnen Sie? – Bitte schön.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für Begrüßung und Einführung. In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit möchte ich gleich in medias res gehen und die Punkte aufgreifen, die uns besonders am Herzen liegen. Wir werden dabei nicht sehr ins Detail gehen; denn die Stellungnahme haben Sie alle gelesen.

Zunächst freuen wir uns natürlich, dass das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen für die größere der beiden Subgruppen vorschlägt, die es identifiziert zu haben glaubt. Ob man die Gesamtpopulation wirklich in zwei Subgruppen unterteilen muss, wollen wir später noch thematisieren. Ansonsten haben wir an dieser Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens verständlicherweise nichts auszusetzen. Sie entspricht ziemlich genau der unseren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es kam nicht überraschend, dass Sie das gesagt haben.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Ich hatte eigentlich nicht vermutet, dass es Sie überraschen könnte, Herr Hecken. – Überrascht hat uns in der Tat die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Ehrlich gesagt, halten wir die Art und Weise, wie diese erfolgt, nicht für akzeptabel. Das IQWiG bezweifelt, dass Best Supportive Care in der Studie adäquat umgesetzt wurde, und setzt einzig und allein aus diesem Grund die Ergebnissicherheit für alle Endpunkte über die gesamte Studie um eine Stufe herab. Dabei geht das IQWiG von der Kategorie „Hinweis“ aus. Das heißt, a priori wird somit für jeden Endpunkt die Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ als die maximal erreichbare Kategorie vorgegeben, und zwar unabhängig davon, wie hoch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts war, unabhängig von Überlegungen, ob BSC, also Best Supportive Care, einen Endpunkt überhaupt theoretisch hätte beeinflussen können, unabhängig von der Gleichgerichtetheit der Effekte über verschiedene Endpunkte in einer Endpunktkategorie hinweg und unabhängig von den jeweils erzielten p-Werten, und das, wohlgemerkt, für jeden Endpunkt und auch bezogen auf die Vergleiche zwischen Behandlungs- und Placebogruppe, obwohl Best Supportive Care Bestandteil der Therapie in beiden Armen war und somit die Gruppenvergleiche nicht einmal – hypothetisch angenommen – durch eine mangelhafte Umsetzung von Best Supportive Care hätten systematisch beeinflusst werden können. Hier drängt sich uns wirklich die Frage auf: Ist das noch angemessen und verhältnismäßig? Bevor wir uns aber dieser Frage zuwenden, schauen wir zunächst einmal, warum das IQWiG an der korrekten Umsetzung von Best Supportive Care zweifelt.

Anstelle einer wirklichen Begründung wird eine logische Ableitung gegeben. Die Schmerzmedikation wäre für die ersten 13 Therapiewochen im Studienprotokoll zu ungenau und zu restriktiv festgelegt gewesen. Abweichungen von diesen Festlegungen hätten einen gewissen Aufwand für die Studienärzte bedeutet. Schlussfolgerung, nachzulesen auf Seite 12 des IQWiG-Berichts:

Anhand dieser Informationen blieb unklar, ob für die Patienten in diesem Zeitraum eine adäquate Schmerztherapie gewährleistet war.

Zunächst einmal möchten wir feststellen, dass es sich dabei um reine Spekulation handelt. Es gibt keinen einzigen positiven Indikator in den Daten oder sonst im Studienbericht, der diese Argumentationskette nahelegen würde. Ganz im Gegenteil: Bereits im Studienbericht wird darauf hingewiesen, dass die Patienten im Placeboarm, wie zu erwarten, mehr Schmerzmittel als die Verumpatienten erhalten haben. Warum es in den ersten 13 Studienwochen nicht so gewesen sein sollte – denn nur diese Konstellation würde eine Verzerrung des Gruppenvergleichs zugunsten von Enzalutamid zumindest hypothetisch denkbar erscheinen lassen –, bleibt das Geheimnis des IQWiG. Quasi aus dem Nichts wird ein gänzlich unplausibler Sachverhalt konstruiert und zur Bewertungsgrundlage gemacht. Für Astellas ist das nicht nachvollziehbar.

Das IQWiG unterstellt außerdem implizit – möglicherweise war ihm das gar nicht so bewusst –, dass sich die Studienärzte unethisch verhalten haben. Übersetzt bedeutet die vorgebrachte Argumentationslinie nämlich, es würde der Verdacht bestehen, die Ärzte hätten quasi aus Bequemlichkeit den Patienten eine eigentlich indizierte Schmerzmedikation vorenthalten. Oder mit anderen Worten: Die Patienten mussten mehr leiden als unbedingt notwendig, weil sie an der Studie teilgenommen haben. Diese Unterstellung, die nun leider in der Welt ist,

möchten wir im Namen unserer Studienärzte hiermit zurückweisen. Es gibt, wie gesagt, keinerlei Indiz dafür, dass es tatsächlich so gewesen sein könnte.

Mit der Stellungnahme haben wir Daten zur verabreichten Schmerzmedikation in den ersten 13 Studienwochen nachgereicht. Aus heutiger Sicht wäre es freilich besser gewesen, diese Daten bereits mit dem Dossier vorzulegen. Aber, wie gesagt, wir waren gar nicht auf die Idee gekommen, zur Schmerztherapie in den ersten 13 Wochen könnten Bedenken entstehen. Wir hoffen jedenfalls, dass wir mit den zusätzlichen Daten das IQWiG überzeugen können, dass seine Befürchtungen unzutreffend sind und Best Supportive Care in der Studie so umgesetzt wurde, wie es sein sollte.

Daraus ergibt sich zwingend, dass die pauschale Herabsetzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens über die gesamte Studie hinweg rückgängig zu machen ist. Wenn aber die pauschale Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens rückgängig gemacht wird, bleibt die Frage: Ist die richtige Bewertung Beleg oder Hinweis? Im Methodenpapier 4.1 des IQWiG, das zum Zeitpunkt der Erstellung unseres Dossiers noch nicht vorlag, nennt das IQWiG Kriterien, deren Erfüllung im Ausnahmefall die Ableitung eines Beleges erlauben soll, auch wenn lediglich eine einzige Studie vorliegt. Diese Kriterien erfüllt unsere AFFIRM-Studie. Wir möchten das jetzt nicht im Detail begründen, da unser Verband, der vfa, dies in seiner Stellungnahme, die wir vorab sehen durften, ausführlich und überzeugend getan hat. Wir halten deshalb daran fest, dass die richtige Bewertung der Ergebnissicherheit „Beleg“ lauten müsste.

Eine nächste Anmerkung betrifft den Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die viszerale Metastasierung beim Endpunkt Gesamtüberleben. Das IQWiG wollte hier die Ergebnissicherheit aufgrund dieses Hinweises nochmals herabstufen. Das ging aber in der Gruppe mit den viszeralen Metastasen nicht, da als Folge der bereits vorher erfolgten Herabstufungen sowieso nur noch „Anhaltspunkt“ übrig geblieben war.

Was also tun, da es bei der Ergebnissicherheit keine schlechtere Kategorie als „Anhaltspunkt“ mehr gibt? Also wurde das Ausmaß des Zusatznutzens um eine Stufe herabgesetzt. Wir haben in der Firma länger diskutiert, zugegebenermaßen nicht ganz ernst gemeint, ob „Quantensprung“ hierfür ein passender Terminus sein könnte. Von einem solchen Vorgehen, von der Wahrscheinlichkeit zum Ausmaß des Zusatznutzens zu wechseln, hatten wir bislang weder gehört noch irgendetwas gelesen. Wir glauben auch nicht, dass ein solches Vorgehen zulässig ist. Nach unserer Lesart der G-BA-Verfahrensordnung und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sind Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens unabhängig voneinander festzustellen. Ein Wechsel der Kategorien verbietet sich demnach von selbst.

Wir gehen aus diesem Grunde davon aus, dass die Daten einen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung belegen. Das wird später für die Aggregation der auf Endpunktebene erzielten Ergebnisse zum Gesamturteil wichtig. Des Weiteren lässt es die erfolgte Unterteilung der Patienten in Subgruppen als nicht mehr notwendig erscheinen. Der zu treffende Beschluss des G-BA müsste sich demnach allein auf die Gesamtpopulation beziehen.

Nun ein paar Worte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wieder einmal fällt diese bei der Bewertung durchs Raster. Das IQWiG meint, die Daten wären nicht verwertbar. Wir ha-

ben in der Stellungnahme schon geschrieben, dass und warum wir dies nicht für sachgerecht halten. Wie kann es eigentlich sein, dass ein Konstrukt, dem von allen Seiten so große Wertschätzung entgegengebracht wird – auch wir halten die Lebensqualität für eminent wichtig –, bei der frühen Nutzenbewertung regelhaft in Bausch und Bogen durchfällt? Nur ganz selten hat die Lebensqualität bei den vielen Bewertungen, die mittlerweile abgeschlossen sind, eine ausschlaggebende Rolle gespielt, also bei weitem nicht in dem Ausmaß, das ihrer Bedeutung entsprechen würde. Sind es wirklich nur die vielen vermeintlichen Mängel, die das IQWiG jeweils in den Herstellerdossiers zu finden glaubt, oder ist mit dieser Zielgrößenkategorie etwas Grundsätzliches nicht in Ordnung? Das IQWiG hat der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar sein letztes Herbstsymposium gewidmet. Die *Ärzte Zeitung* hat einen Bericht darüber mit „Denn sie wissen nicht, was sie tun“ überschrieben und dabei berichtet, dass die Frage: Wissen wir, was wir tun?, ursprünglich vom Veranstalter, also dem IQWiG selbst, gestellt worden war.

Das Konzept der Lebensqualität und insbesondere seine Rolle in der frühen Nutzenbewertung bedürfen unserer Ansicht nach einer gründlichen Analyse. Denn ganz offensichtlich sind die Anforderungen gar nicht hinreichend klar und verständlich ausgearbeitet. Hier würde ich mir konkretere Vorgaben durch den G-BA wünschen, was wie gemessen und im Dossier dargestellt werden soll, um dann auch bewertungsrelevant werden zu können.

Lassen Sie mich ein Beispiel nennen. Bei terminal krebserkrankten Menschen soll die Lebensqualität unabhängig von Morbidität und Nebenwirkungen gemessen werden, da die Methodik erfordert, dass Endpunkte für verschiedene Endpunktkategorien nicht doppelt gezählt werden dürfen. Es ist im Grunde evident, dass das überhaupt nicht funktionieren kann. Wovon soll die Lebensqualität eines onkologischen Patienten abhängen, wenn nicht von seiner Symptomatik und den Nebenwirkungen seiner Therapie? In unserem Dossier haben wir die gemessenen Schmerzparameter unter der Morbidität dargestellt. Ich glaube, niemand wird bestreiten wollen, dass die Zeit bis zur Schmerzprogression oder die Änderung der Schmerzintensität als Maß der Lebensqualität interpretiert werden könnten. Ich möchte erinnern, dass in den beiden genannten Größen ein Zusatznutzen für Enzalutamid auch vom IQWiG anerkannt worden war.

Was ist also von dem Argument zu halten, dass ein Endpunkt nur für eine Zielgrößenkategorie gewertet werden darf, um nicht doppelt gewichtet zu werden? Das erscheint intuitiv plausibel, ist aber meines Wissens nirgendwo schriftlich festgehalten. Des Weiteren ist die Zusammenführung der endpunktbezogenen Ergebnisse zum Gesamturteil über das Produkt nach wie vor nicht ganz klar, das heißt methodisch nicht aufgearbeitet und ziemlich intransparent.

Wir glauben, dass auch hier viele implizite Wertungen eingehen und bestimmte Endpunkte offensichtlich als entscheidungsrelevanter als andere angesehen werden. Was würde dagegen sprechen, Endpunkte, die sich für mehrere Bewertungskategorien qualifizieren, mit größerem Gewicht in die Bewertung eingehen zu lassen? Das wäre zumindest ein kleiner erster Schritt bei der Objektivierung der Ergebnisaggregation.

Vor diesem Hintergrund sagen wir, dass Enzalutamid die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert, indem es sich positiv auf die zu ertragende Schmerzlast des Patienten aus-

wirkt. Dies ist additiv zu dem durch den Erfassungsbogen FACT-P dargestellten Effekten zu sehen, die das IQWiG aus statistischen Überlegungen nicht anerkannt hat.

Zum Schluss noch ein Blick auf die Nebenwirkungen. Dabei hat uns das IQWiG in seiner Bewertung bei der Auswertung sozusagen Naivität unterstellt. Dem möchten wir nicht einmal widersprechen. Wir haben vielmehr die Kritik konstruktiv aufgegriffen und die Daten zusätzlich auf die vom IQWiG vorgeschlagene Weise, nämlich durch Time-to-Event-Analysen, analysiert und die Ergebnisse mit der Stellungnahme eingereicht.

In allen relevanten Endpunkten zeigt sich dabei ein erheblicher Zusatznutzen für Enzalutamid. Wir finden, das ist durchaus bemerkenswert, weil in der Studie Enzalutamid mit Placebo verglichen war. Das heißt, bei einer pharmakologisch aktiven Substanz treten bei schwerkranken Menschen deutlich später und auch nicht häufiger schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unter Placebo auf.

Meine Damen und Herren, wenn Sie all diese Punkte, die ich heute hier genannt habe, in Gedanken nochmals Revue passieren lassen, werden Sie verstehen, wie wir zu unserer Einschätzung des Zusatznutzens von Enzalutamid gekommen sind. Wir hatten sie bereits so in das Dossier geschrieben und sehen keinen Grund, sie aufgrund der IQWiG-Bewertung zu revidieren. Das haben wir in unserer Stellungnahme umfassend begründet. Unsere Einschätzung war, ist und bleibt: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation.

Jetzt habe ich viel geredet. Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, ich hoffe, ich habe Ihre Geduld nicht überstrapaziert. Herzlichen Dank, dass Sie mir ausreichend Zeit eingeräumt haben, meine Gedanken hier vorzutragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Tuschl. Es ist selbstverständlich, dass jedermann ausreichend Zeit bekommt, um seine Position darzustellen. Ich möchte nur, ohne eine Grundsatzdiskussion befördern zu wollen, sagen, dass Lebensqualität für uns kein Konstrukt oder sonst irgend etwas ist, sondern ein sehr wichtiger Parameter und es hier nicht um die Frage geht: Sind Lebensqualität oder Verbesserung der Lebensqualität relevant oder nicht?, sondern um die Frage: Haben Sie Daten vorgelegt, die aussagekräftig sind, um daraus Schlussfolgerungen zu ziehen? Man braucht nicht in einen Grundsatzdiskurs über die Frage: Denn sie wissen nicht, was sie tun, oder: Sie wissen doch, was sie tun, zu ziehen. Denn mich interessiert überhaupt nicht, unter welchem Obersatz irgendwelche Herbstsymposien, wenn auch von bedeutenden Institutionen, stattfinden. Gerade im Verlauf dieser Woche findet ein Gespräch mit der DGHO statt, wo es auch um die Frage geht: Wie kann man Lebensqualität methodisch in messbare und belastbare Kriterien bringen, dass es am Ende belastbar ist? Dass hier nicht nur das IQWiG derjenige ist, der möglicherweise Dinge anders sieht als Sie, kann man wunderbar sehen, wenn man sich die Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ansieht, die nicht etwa sagt: Lebensqualität ist nicht gemessen, sondern die sagt: Es gibt verzerrte Daten zur Lebensqualität und wenige Daten, und deshalb ein Fragezeichen hinter die Belastbarkeit setzt. Im Gegensatz dazu sagen DGHO und Herr Wörmann, die Daten sind ausreichend, sie sind belastbar. Insofern, glaube ich, bringt es nicht viel, über den Grundsatz zu sprechen, sondern eher über die Frage: Haben wir im konkreten Fall belastbare Punkte, über die wir reden können?

Ich würde an dieser Stelle gerne ansetzen – ich weiß, dass Herr Ludwig weg muss, Herr Spehn aber noch hier bleibt –, weil es Lebensqualität anspricht, und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kurz Gelegenheit geben, ihre Position darzustellen. Das ist mir auch deshalb wichtig, weil die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft einen Punkt anspricht, zu dem Sie, Herr Tuschl, sehr breit argumentiert hatten. Die Arzneimittelkommission sagt nämlich, dass die in der AFFIRM-Studie angewendete Schmerztherapie den medizinischen Standards entspricht. Das war eine Fragestellung, über die auch Dissens bestand. Vielleicht kann man das schon abräumen. Das waren zwei Punkte, die hier eine Rolle gespielt haben. Wer möchte von der Arzneimittelkommission das Wort ergreifen? – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nach der Schilderung von Onkologen haben wir ein neues Problem, das ein Luxusproblem ist: In den letzten zweieinhalb Jahren sind beim Prostatakarzinom vier Substanzen hinzugekommen, die alle eine Verlängerung des Überlebens zeigen. In den zehn Jahren davor ging das nur sehr träge. Ein wesentliches Problem wird sein, eine Reihenfolge und eine Wichtung sowie Algorithmen für den Therapieeinsatz zu finden. Enzalutamid ist eine dieser vier Substanzen aus den letzten zweieinhalb Jahren zur Therapie des kastrationsresistenten metastasierten Prostatakarzinoms, das vorbehandelt ist. Nur eine Studie steht zur Bewertung zur Verfügung, die AFFIRM-Studie. Sie wurde genannt. Das Ganze war 2009 bis 2010 rekrutiert worden. Da war Cabazitaxel noch nicht zugelassen, da war das Abirateron noch nicht zugelassen, und das Alpharadin ist erst vor einigen Wochen dazugekommen. Es gab für diese Patientengruppe keine Therapieoption mit nachgewiesener Überlebenszeitverlängerung. Von daher ist die Kontrollgruppe mit bester symptomatischer Behandlung adäquat. Klammer auf: Man hätte sich auch vorstellen können – das macht auch eine Gruppe beim Cabozantinib –, Mitoxantron/Prednison zu nehmen; das hat einen symptomatischen Effekt, wirkt also auf die Morbidität, ohne das Überleben zu verlängern, oder auch, was einige machen, simple Prednisontherapie.

Die Kontrollgruppe mit Best Supportive Care ist adäquat, aber gerade bei der Symptomtherapie hätte man sich eine andere Kontrollgruppe denken können.

Die Einschlusskriterien sind adäquat, die Endpunkte klar und sinnvoll, primär Overall Survival, dann die Schmerzintensität, Zeit bis zum Skelettereignis, der Lebensqualitätsbogen, Schmerzeffekt natürlich nur bei den 30 Prozent mit einer signifikanten Schmerzsymptomatik mit einem Score von mindestens 4.

Um zur Schmerztherapie zu kommen. Wir waren uns in der AkdÄ-Gruppe einig, dass die vorgegebene Schmerztherapie mit einem Langzeitopiat, als Basis mit einem schnell wirkenden Morphinpräparat gegen Durchbruchschmerz und gegebenenfalls mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum der gängigen Praxis und der Empfehlung entspricht. Daraus würden wir keine Herabsetzung der Wahrscheinlichkeit ableiten.

Die getrennte Auswertung von Patienten mit viszeraler und nichtviszeraler Metastasierung haben wir intensiv diskutiert und empfanden sie als problematisch. Es ist eine Post-op-Analyse und als solche nicht indikativ. Der fehlende Beleg für einen Vorteil im Überleben in der Enzalutamid-Gruppe ist eher durch die kleine Zahl – es waren nur 20 oder 25 Prozent – bedingt als durch ein Fehlen. Aber die Hazard Ratio liegt bei den Patienten mit einer viszeralen Metastasierung bei 0,78; deutlich günstiger ist sie bei nichtviszeraler Metastasierung mit

0,57. Somit meinen wir im Ergebnis, auch aus der klinischen Erfahrung, dass die Patienten mit einer viszeralen Metastasierung schlechter fahren und eher welche sind, die auf eine Zytostatikatherapie qualifizieren. Im Ergebnis sind wir uns einig. Wir haben uns gefragt, was jetzt passiert. Wird durch die Aufteilung in viszeral und nichtviszeral die eine Gruppe von „beträchtlich“ nach „erheblich“ hochgestuft oder umgekehrt die andere von „erheblich“ nach „beträchtlich“? Das steht jetzt nicht dran. Aber wir können mit dieser Unterscheidung im Ergebnis leben.

Die Ergebnisse wurden bereits genannt: im Gesamtkollektiv eine Überlebenszeitverlängerung um fast fünf Monate, Verminderung der Morbidität als wesentlicher Teil der Lebensqualität, längere Zeit bis zur Skelettprogression und Verringerung der Schmerzintensität, auch Verlängerung der Sekundärparameter wie progressionsfreies Intervall. Die Toxizität wird von uns als akzeptabel angesehen. Die unerwünschten Ereignisse waren im Trend sogar ein Stück niedriger als in der Placebogruppe. Zu beachten ist die zentralnervöse Toxizität mit Krämpfen und, was wir selbst einmal gesehen haben, mit Halluzinationen, aber insgesamt eine überschaubare Toxizität.

Also: Stärken des Präparats sind relevante Lebenszeitverlängerung, relevante Morbiditätsminderung und eine überschaubare Toxizität. Eine gewisse Einschränkung hätte sein können, dass nur Patienten mit einem relativ guten Allgemeinzustand da waren. Aber die Analyse ergibt keinen Anhaltspunkt für eine Effektmultiplikation, sodass das in das Ergebnis nicht hineinspielt. Bedauerlich ist, dass wir bei dieser Erkrankung keine Biomarker haben. Es gibt die Rezeptormutationen, die auch für Enzalutamid zu Resistenzen führen können. Es wäre schön, wenn in den nächsten Jahren etwas herauskäme, um vorhersagen zu können, ob ein Patient eher zu der Nonrespondergruppe gehört oder ansprechen wird.

Der wichtigste Bedarf liegt in vergleichenden Studien zu den Mitbewerbern, insbesondere zum Abirateron. Da ist im Augenblick eine Unsicherheit, in welcher Reihenfolge die Medikamente einzusetzen sind und welches als Erstes zu wählen ist.

Zusammenfassend stimmen wir im Ergebnis mit den genannten Einschränkungen der Bewertung durch das IQWiG zu.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich darf ganz kurz ergänzen, weil Sie mich direkt angesprochen haben, Herr Hecken. – Ich glaube, der Formulierung, die Sie uns zur Lebensqualität und zu den Patient Reported Outcomes gemacht haben, ist inhaltlich völlig zuzustimmen. Nur müssten Sie sich Ihre eigenen Daten noch einmal gründlich anschauen. Dann werden Sie sehen, dass Sie diese Daten überhaupt nur für Untergruppen haben. Man kann sich sicherlich darüber streiten, wie dieser FACT-P-Bogen validiert ist. Aber auch da haben Sie nur für eine Untergruppe Daten. Letztlich haben Sie für diese fünf Domänen nur für einen Bruchteil Daten. Das heißt, Sie haben zwar die Dinge erhoben, aber letztlich reicht die Zahl der Patienten, die eine komplette Erfassung im Rahmen Ihrer AFFIRM-Studie bekommen haben, bei weitem nicht aus, um eine aussagekräftige Beurteilung für die patientenrelevanten Parameter zu treffen. Außerdem weiß jeder, der einen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom behandelt, dass der Schmerz ein ganz wesentlicher Parameter ist – das ist unbestritten –, dass es aber auch andere Parameter gibt, die als Symptome für den Patienten durchaus relevant sind. Von daher ist das hohe Verzerrungspotenzial, das das IQWiG in

seinem Dossier beschrieben hat, absolut nachvollziehbar. Wir haben uns dem auch angeschlossen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig, herzlichen Dank, Herr Spehn.- Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Herr Tuschl, Sie haben eine ganze Reihe von Punkten vorgebracht. Ich denke, das müssen wir im weiteren Verlauf der Anhörung besprechen. Ich möchte zunächst nur auf ein paar wesentliche Aspekte eingehen, zuerst einmal auf unsere Einschätzung bezüglich der Best Supportive Care. Zunächst möchte ich klarstellen, dass wir diese Einschätzung nicht aus dem Nichts getroffen haben, sondern dass wir uns Ihre Studie und Ihr Dossier im Detail angeschaut haben, auch in das Studienprotokoll und in den CRF hineingegangen sind. Die Unsicherheit ist genau aus dieser detaillierten Betrachtung für uns entstanden. Es ist aus dem Studienprotokoll auch im Vergleich zum Studienbericht nicht eindeutig klar geworden, wie die Festlegung der Therapien in verschiedenen Patientengruppen, also solche mit und ohne Schmerztherapie am Beginn der Studie, erfolgt ist. Im CRF gab es überhaupt keine Dokumentation zu dieser geplanten Schmerztherapie. Das macht es für uns schwierig, einzuschätzen, wie das im Verlauf der Studie weitergegangen ist.

Es ist in diesem Therapiegebiet auch nicht unplausibel – darauf hat Herr Ludwig eben hingewiesen –, in einer Patientengruppe, in der die Schmerzsymptomatik eine im Vordergrund stehende Symptomatik ist, der Frage: Ist die Schmerztherapie in dieser Studie adäquat durchgeführt worden? eine hohe Bedeutung zuzumessen, auch auf das gesamte Ergebnis der Studie. Sie haben infrage gestellt: Welche Endpunkte kann das betreffen, über den Schmerz hinaus? Da ist sicherlich die Lebensqualität, da ist auch die Abbildung von unerwünschten Ereignissen in der Studie. Ich möchte nicht zuletzt darauf hinweisen, dass es auch Daten gibt, die zeigen, dass eine adäquat durchgeführte Best Supportive Care durchaus Überlebenseffekte hat. Insofern halte ich es nach wie vor für adäquat, die Unsicherheit, die wir in diesem Punkt haben, für alle Endpunkte in Betracht zu ziehen.

Es ist richtig – das sehen wir auch so –, dass die Möglichkeit, die Sie geben, ein lang wirksames narkotisches Schmerzmittel, ein Medikament für Durchbruchschmerz und ein NSAID zu geben, grundsätzlich eine adäquate Therapie darstellt. Wie gesagt, für uns ist unklar geblieben, wie das in der Studie in verschiedenen Patientengruppen anzupassen war. Ich möchte klarstellen, dass wir den Prüfärzten kein unethisches Verhalten unterstellen. Vielmehr gibt es in einer Studie immer die Möglichkeit für die Prüfärzte, wenn einem Studienprotokoll nicht gefolgt werden kann – ein Studienprotokoll ist dafür da, dass ihm gefolgt wird –, Patienten aus der Studie herauszunehmen, um eine adäquate Therapie sicherzustellen. Das ist in der Studie auch passiert. Es sind Patienten herausgenommen worden, aus Protokollgründen.

Vielleicht so viel zu der Frage der Einschätzung der Unsicherheit der Schmerztherapie.

Als zweiten Punkt möchte ich das Ergebnis bei der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung ansprechen. Den Wechsel von der Ergebnissicherheit zum Ausmaß haben wir genau nicht vorgenommen, sondern wir waren in der Situation, dass wir aus unserer Sicht lediglich einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hatten. Wenn man eine sehr hohe Unsicherheit weiter herabstufen muss, hat man irgendwann keinen Nachweis mehr für einen

Effekt. Wir sind zu diesem Ergebnis nicht etwa durch einen Switch von der Ergebnissicherheit zum Ausmaß gekommen, sondern haben die aus unserer Sicht sehr geringe Ergebnissicherheit tatsächlich noch einmal heruntergestuft.

Zuletzt möchte ich ganz kurz auf die Lebensqualität eingehen. Wir haben die Daten natürlich nicht in Bausch und Bogen durchfallen lassen, sondern wir haben uns angeschaut, welche Daten Sie vorgelegt haben. Das ist im Wesentlichen der Punkt, den auch Herr Ludwig angesprochen hat. Wir haben nur für einen Bruchteil von Patienten Daten zur Lebensqualität aus der Studie. Aus einer derartigen Aussage sind keine validen Aussagen zu diesem Endpunkt möglich. Deshalb ziehen wir diese Daten auch nicht heran.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Professor Franzen dazu.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dazu und vielleicht auch zur Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Denn wenn wir jetzt eine zu große Lücke machen, leidet der Zusammenhang.

Vielleicht kurz einen Hinweis. Natürlich hätte man in der Studie eine andere Vergleichstherapie wählen können – ich stimme Ihnen zu –, Steroide oder Mitoxantron. Aber ich möchte darauf hinweisen, dass in dieser Studie genau die Vergleichstherapie verwendet worden ist, die der G-BA in seiner Beratung uns gegenüber als die adäquate Vergleichstherapie festgelegt hat. Dort ist in der Beratung Best Supportive Care ohne obligate Steroide als Best Supportive Care festgehalten worden. Das ist die Vergleichstherapie, die der G-BA gesehen hat.

Bei der Frage, ob ein Patient mit einer viszeralen Metastasierung eher für Abirateron oder Enzalutamid oder eine Chemotherapie qualifiziert, haben Sie natürlich recht. Aber wir müssen im Hinterkopf behalten, dass es sich hier um eine Patientenpopulation handelt, die bereits eine Chemotherapie bekommen hat und unter einer Chemotherapie progredient gewesen ist. Der G-BA hat uns gegenüber in dieser Beratung gerade die Gruppe der Rechallenge-Therapie, die im vorausgegangenen Verfahren so heftig diskutiert worden ist, fallen gelassen, sodass sich im Prinzip, wenn man die Sichtweise des G-BA als Vergleichstherapie heranzieht, für die Patienten mit viszeraler Metastasierung nicht unbedingt eine sofortige Zweitchemotherapie im Sinne einer Rechallenge anbieten würde. Dann wäre man – Sie haben es gesagt – im Jahre 2010/2011 in einer Situation, wo der Patient gar keine Therapieoption mehr hat. Das hat sich, wie Sie gesagt haben, in den letzten zwei Jahren verändert.

Noch ein letzter Satz zu der Frage der adäquat umgesetzten Schmerztherapie. Frau Wieseler hat gerade gesagt, das sei in der Studie passiert. Patienten seien herausgenommen worden, weil sie gegen Medikationen verstoßen haben. Das ist so der Fall. Das ist in jeder Studie der Fall. Ich habe deswegen die Zahlen extra herausgesucht. Im Verumarm sind es 56 Patienten, das sind genau 7 Prozent, und im Placeboarm oder im reinen Best-Supportive-Care-Arm 22 Patienten, das sind 5,5 Prozent, wegen jeglicher Medikationsverstöße; es gab noch andere Medikamente, die im Rahmen der Studie nicht genommen werden können. Das heißt, selbst wenn es zu einem Ausschluss von Patienten aufgrund des Wechsels der Schmerzmedikation gekommen wäre, was Sie als Kriterium für die hohe Unsicherheit der Studie heranziehen, ist es ein so geringer Prozentsatz, dass wir nicht davon ausgehen, dass das einen relevanten Einfluss auf alle Parameter der Studie einschließlich des Überlebens hat. – Nur so viel dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Franzen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe einen Punkt zu viszeral vs. nonviszeral, was für die Bewertung wichtig ist. Wir haben im Sommer für die S3-Leitlinie Prostatakarzinom dieselbe Studie angesehen. Das ist auch extern validiert worden. Da ist kein Unterschied als signifikant gesehen worden. Zumindest ist es nicht so bewertet worden, dass es prospektiv für eine Leitlinienempfehlung relevant gewesen wäre. Ich sehe, dass man das post-op so analysieren kann. Die Daten sind da. In der Leitliniengruppe ist entschieden worden, dass wir keine Unterscheidung für Patienten mit viszeraler vs. nonviszeraler Metastasierung machen, sondern sagen: Grundsätzlich ist Enzalutamid dafür geeignet.

Zum Vergleich der Präparate ist es fast so, wie Sie sagen, Herr Spehn, außer dass heute eigentlich nur noch Cabazitaxel die Vergleichstherapie ist. Denn Abirateron – das haben Sie als Nutzenbewertung gehabt – ist inzwischen vor Chemotherapie zugelassen. Die Mehrzahl der Männer bekommt das vorher. Das heißt, es fällt später nicht mehr an. Alpharadin geht nur für Knochenmetastasen. Der Vergleich wäre also Cabazitaxel.

Das mit der Lebensqualität will ich nicht hochspielen. Es ist schade, dass das nicht bewertet worden ist. Ich sehe schon, Sie sagen, es sind kleine Gruppen. Trotzdem sind es 630 Fragebögen. So ganz wenig Daten sind es auch nicht. Zumindest steht im Bericht, dass es so ist. Es wäre gut, wenn man hineinsehen würde. Es ist mehr, als in vielen anderen Studien an Daten da ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich habe zu dem ganzen Komplex BSC, Schmerztherapie und dem Endpunkt Knochenschmerz ergänzende Fragen. Es geht in zwei Richtungen. Das eine zielt auf die Frage, dass in Ihrer Studie eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten Knochenmetastasen hatte. Wenn ich das richtig nachvollziehen konnte, sind nicht alle mit Bisphosphonaten behandelt worden. Wie ist das in dem ganzen Komplex adäquate Schmerztherapie einzuordnen in der Konstellation Knochenmetastasen?

Die zweite Frage schließt speziell an den Endpunkt Knochenschmerz an. Wenn ich es richtig verstehe, setzen sich skelettbezogene Metastasen aus verschiedenen Endpunkten zusammen. Können Sie uns genauer erläutern, was „Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ genau meint? Wie wurde der operationalisiert? Was genau steckt dahinter?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beantworten? – Herr Franzen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich fange mit den Bisphosphonaten an. Bisphosphonate wurden in der Studie als Teil der Best Supportive Care angesehen. Es war eine Einschränkung: Um einigermaßen eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleisten zu können, war gefordert, dass die Patienten bei Studieneinschluss vier Wochen konstant auf einer Bisphosphonattherapie gewesen sein sollten. Im weiteren Verlauf der Therapie war, weil das Teil von Best Supportive Care ist, es dem Arzt überlassen, ob er die Bisphosphonattherapie weiter fortführt oder nicht. Sie haben natürlich recht, Best Supportive Care hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und auf den Schmerz des Patienten, aber das ist gerade der Sinn und

Zweck von Best Supportive Care. Folglich lässt sich das methodisch nicht voneinander trennen. Sie können nicht in der Studie die Bisphosphonattherapie komplett verbieten oder vorschreiben, weil dann genau das passiert, was das IQWiG als möglichen Verzerrer kritisiert: dass Sie die Best Supportive Care so weit einschränken, dass sie eben nicht mehr individuell verordnet werden kann. Ich möchte vorlesen. Der G-BA sagt in Bezug auf die Beratung, die er uns gegeben hat, dass für ihn als Best Supportive Care die „bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität“ verstanden wird. Dazu gehören Bisphosphonate je nach Patient. Folglich ist nicht im Studienprotokoll vorgeschrieben gewesen, wie diese Therapie weiter fortzuführen ist, nachdem der Patient in die Studie eingeschlossen worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Mich würde interessieren, ob andere Experten zu dieser Fragestellung eine ähnliche Einschätzung haben. Es geht um die Grundsatzfrage der Unterversorgung mit Bisphosphonaten in dieser Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es gibt beim Prostatakarzinom nicht viele Daten. Was ich entsinne, ist, dass die Zoledronat-Untersuchung beim Prostatakarzinom insofern positiv war, als weniger Skelettereignisse eintraten, sie aber überraschenderweise keinen Schmerzeffekt gezeigt hatte. Von daher kann ich mir vorstellen, dass es für die Fragestellung der Lebensqualität, der Schmerzintensität nachrangig ist. Meines Wissens ist nicht belegt, dass Bisphosphonate beim Prostatakarzinom die Schmerzen vermindern.

Die zweite Sache zur Frage der Schmerztherapie. Wir halten sie so, wie sie da steht, für adäquat. Ich kenne keine Studie aus der onkologischen Versorgung, wo genau gesagt wird: Lieber Stationsarzt, du musst bei den und den Schmerzen so und so die Dosis anpassen. Das ist onkologische Basisversorgung. Die Anpassung, glaube ich, muss nicht im Studienprotokoll stehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nur eine Ergänzung. Denosumab ist bei der Indikation bei Skelettmetastasen des Prostatakarzinoms wegen nicht nachgewiesener überzeugender Wirksamkeit gerade von der EMA abgelehnt worden. Von daher würde ich diesen Punkt, den Sie aufgerufen haben, nicht unterstützen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau derselbe Punkt. Ich bedauere, dass das XGEVA, das Denosumab, im Bestandsmarkt nicht aufgerufen worden ist. Man beruft sich bei 2.000 Patienten auf 19 Patienten, die einen Unterschied gemacht haben. Das ist wirklich sehr marginal. Das Besondere beim Prostatakarzinom ist, dass viele der Metastasen knochenbildend sind. Da sind Bisphosphonate nicht in jedem Falle hilfreich. Da können Schmerzen durch ganz andere Phänomäne bedingt sein als allein Knochenschmerzen. Das ist sehr individuell zu sehen. Ich würde Bisphosphonate nicht bei allen Patienten geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Sie erinnern sich noch an die zweite Frage? Es ging um den Endpunkt skelettbezogene Komplikationen. Ein Bestandteil davon war Wechsel der Therapie bzw. dabei eine antineoplastische Therapie zur Behandlung von Knochenschmerz. Vielleicht können Sie erläutern, was da genau dahintersteckt. Das war für uns nicht transparent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen, bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Es kann sein, der Patient bekommt eine Skelettmetastase, die der Arzt als stabilitätsgefährdend einschätzt. Wenn er zu dem Schluss kommt, dass zum Beispiel eine Radiatio dieser Metastase indiziert ist, ist das so ein Fall, sprich, ein Wechsel der Therapie, der durchgeführt worden ist, um diese Knochenmetastase zu behandeln. Ob das im Einzelfall notwendig ist oder nicht, ist die Frage des behandelnden Arztes. Denn es gibt durchaus eine auftretende Skelettmetastase, wo der Arzt sagt: Das ist kein Ereignis, welches den Patienten dafür qualifiziert, die antineoplastische Therapie zu ändern oder eine Radiatio durchzuführen oder, oder, oder. Es ist letztendlich etwas, was man individuell für jeden einzelnen Patienten in der klinischen Situation entscheiden muss. So ist es in der Studie auch gemacht worden. Sie können nicht vorschreiben, wenn der Patient eine Skelettmetastase hat: Ist die obligat mit Radiatio anzugehen oder nicht? Es muss so, wie es für den Patienten notwendig ist, individuell entschieden werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Können Sie genauer schildern, was das umfasste? Sie haben es Strahlentherapie genannt. Welches Spektrum und was genau wurde an therapeutischen Optionen einbezogen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das, was zur Behandlung des Patienten notwendig ist. Das kann eine Radiatio gewesen sein, das kann im Extremfall auch eine chirurgische Intervention gewesen sein. Wenn Sie eine Metastase an einem Wirbel haben und das stabilitätsgefährdend ist, der Patient dadurch einen Querschnitt erleiden könnte, sind Sie gehalten, das eventuell chirurgisch anzugehen. Das ist eine patientenindividuelle Therapie, letztendlich auch im Sinne von Best Supportive Care, das, was für einen Patienten notwendig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, eine Ergänzung.

Frau Bleckmann (Astellas Pharma): Ich kann dazu vielleicht noch ergänzen, wie wir es im Dossier operationalisiert haben. Das war jetzt konkret die Frage. Es war definiert als eine Bestrahlung des Knochens oder ein chirurgischer Eingriff am Knochen, eine pathologische Knochenfraktur, eine Rückenmarkskompression oder eine Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen. Das war exakt der Wortlaut, wie er im Dossier steht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Meine Frage zielte genau auf das letzte Kriterium ab. Was bedeutet „Änderung der antineoplastischen Therapie“? Was genau wurde da gemacht?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dass zum Beispiel entschieden wurde, dem Patienten aufgrund progredienter Knochenmetastasen eine Chemotherapie zu geben. Das ist ein Wechsel der antineoplastischen Therapie. Das ist ein relativ eindeutiger Terminus. Ich kann nicht ganz verstehen, was Ihre Frage ist, tut mir leid.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Haben Sie differenziertere Daten, was genau jeweils dahintersteckt? Es geht darum, zu bewerten, was dieser Endpunkt letztendlich aussagt. Wenn wir nicht wissen, was therapeutisch geschehen ist, ist das schwierig.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dieser Endpunkt ist so operationalisiert worden, wie Frau Bleckmann das vorgelesen hat. Wenn Sie Daten haben wollen, wie oft bei den Patienten wegen diesem Ereignis die Therapie gewechselt worden ist, wie oft eine chirurgische Intervention, wie oft eine Radiatio, möglicherweise noch geteilt in einzelne Organsysteme, vorgenommen worden ist – das haben wir im Dossier nicht eingebaut –, müsste man in jedes CRF einzeln hineingehen und schauen, welche individuelle Maßnahme bei diesem Patienten getroffen worden ist. Das ist genau der Grund gewesen, warum dieser Endpunkt so operationalisiert gewesen ist: weil es keinen Sinn macht, aufzuführen: fünf Patienten Radiatio Femur, acht Patienten Radiatio Halswirbelsäule, sechs Patienten Radiatio sonst irgendwas. Deswegen ist diese Operationalisierung gewählt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kurze Frage an die AkdÄ – sie ist ein bisschen ausgedünnt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn ist noch da; der Dossierverfasser ist noch da.

Frau Dr. Müller: Sie haben ausgeführt, dass Sie der Definition von BSC folgen würden, vor Cabazitaxel, und das auch als medizinischen Standard ansehen, so wie das durchgeführt wurde, zumindest zu diesem Zeitpunkt.

(Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zu diesem Zeitpunkt!)

– Ja, das habe ich schon verstanden. – Andererseits sind Sie im Prinzip der Empfehlung des IQWiG gefolgt. Sie haben ein paar Punkte diskutiert, soweit ich das verstanden habe, auch bezüglich der Aussagesicherheit. Das IQWiG rekurriert im Wesentlichen auf die BSC, um die Aussagesicherheit herabzustufen, und sagt: Das hat Auswirkungen auf Lebensqualität und mit Einschränkung eventuell auch auf das Overall Survival. Wie würden Sie das begründen? Denn Sie beurteilen das, was das IQWiG aus meiner Sicht als Hauptkriterium anführt, insgesamt die Aussagesicherheit herabzustufen, anders. Was ist der Grund?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Darüber haben wir auch diskutiert, weil es uns auf den ersten Blick ein Stück widersprüchlich vorkommt. Das Argument zur Herabstufung der Wahrscheinlichkeit hatten wir nicht nachvollziehen können. Etwas anderes kommt aber dazu. Sie haben die Kontrollgruppe angesprochen. Die Kontrollgruppe ist zu diesem Zeitpunkt adäquat, Best

Supportive Care. Aber ich meine, dass sie nicht der gängigen klinischen Praxis entsprach, weil die Patienten eben doch individuell behandelt werden, mit Prednison. Prednison ist eine wirksame Substanz. Sie ist in der Primärtherapie genauso wirksam wie Flutamid, mit niedrigeren Nebenwirkungen. Oder Sie nehmen bei Patienten mit einer Symptomatik tatsächlich Mitoxantron und Prednison oder Ketaconazol, ein anderes Medikament, das nicht im Handel ist. Es gibt einiges, was gemacht werden konnte. Somit stehen nicht für den Endpunkt Überleben, aber für den Endpunkt Morbidität durchaus noch andere systemische Therapieoptionen zur Verfügung, um die Morbidität zu senken, die zu diesem Zeitpunkt auch angewandt wurden. Das geht ein Stück in Richtung Minderung der Aussagesicherheit. Das andere Argument des IQWiG hatten wir nicht gesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Direkt dazu Herr Franzen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Vielleicht ganz kurz als direkte Erwiderung darauf. Steroide durften in der Studie als Teil von Best Supportive Care gegeben werden. Der einzige Unterschied zur Abirateron-Studie ist gewesen: In der Abirateron-Studie war im Vergleichsarm vorgeschrieben, Steroide zu geben, was letztendlich ein bisschen daran lag, dass auch im Verumarm obligat Steroide gegeben werden müssen, weil Sie sonst Abirateron nicht geben können. Deswegen hat man in dieser Studie, weil im Verumarm nicht zwingend Steroide gegeben werden müssen, darauf verzichtet, das für den Placeboarm vorzuschreiben, aber als Teil von Best Supportive Care durften die Patienten natürlich Steroide bekommen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): 48 Prozent haben Steroide mindestens einen Tag lang genommen. Die Patienten, die es bekommen hatten, waren die mit einer schlechteren Prognose. Die liefen insgesamt schlechter. Wenn man die Hazard Ratio anschaut, stellt man fest: Das kann nicht signifikant sein. Nach der Hazard Ratio war es so, dass die mit einer Steroidtherapie auch profitierten, aber zu einem geringeren Ausmaß.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen, Sie möchten replizieren. Bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das spiegelt ein bisschen die klinische Situation wider. Als Teil von Best Supportive Care war es den Ärzten individuell überlassen, zu entscheiden, ob die Patienten Steroide bekommen oder nicht. Das hat zwangsläufig zur Folge, dass die Patienten, bei denen sich der Arzt dafür entscheidet, Steroide zu geben, oft schon eher die schlechte Prognose haben. Deswegen lässt sich das methodisch nur schwer voneinander trennen. Aber dass die schlechter lauten, ist aus den Daten abzulesen. Das hängt damit aber direkt zusammen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Unsere Anmerkung geht in dieselbe Richtung, Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die Inhalte, die wir vorzubringen haben, wurden vom Hersteller schon zu Beginn eingebracht, aber in der Diskussion letztlich nicht mehr aufgegriffen. Es gibt im neuen Methodenpapier des IQWiG 4.1 Anforderungen an Beleg aus einer Studie. Diese Kriterien sind aufgezählt. Das sind Anzahl der Zentren, p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie und Auswertung einzelner Teilpopulationen. Diese Punkte

sehen wir vor dem Hintergrund, was wir sehen konnten, als erfüllt an. Insofern wäre die Frage an das IQWiG, wie man dies bezüglich der Sachlage einschätzt.

Der zweite Teil schließt sich daran an. Man hat kritisiert, dass die Auswertung nicht über Studienzentren gelaufen ist, sondern nur über Regionen. Hierzu kurz zur Wiederholung unsere Anmerkung aus der Stellungnahme. Es sind 1.200 Patienten mit rund 160 Zentren. Das wären im Schnitt acht bis neun Patienten je Zentrum. Insofern wäre an dieser Stelle die Tragweite dieses Vorwurfs etwas zu revidieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. Wir haben aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme zur Kenntnis genommen, dass Sie hier einen Widerspruch zum Methodenpapier des IQWiG sehen. Herr Tuschl hatte eingangs darauf hingewiesen. Wir machen hier ein mündliches Stellungnahmeverfahren, wir machen aber keine Befragung des IQWiG, in der sich das IQWiG mit den Fragestellungen auseinandersetzt, die Sie gerade adressiert haben. Wenn das IQWiG etwas sagen möchte, kann es das. Frau Wieseler möchte es tun. Aber normalerweise ist es so, dass wir Fragen stellen, die von den Stellungnehmern beantwortet werden. – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Deshalb vielleicht nur ganz kurz. – Zum einen war unser Problem – das haben Sie auch angesprochen –, dass wir die Studienzentren nicht berücksichtigt sehen. Man muss, so wie Sie das schildern, nicht auf jedes einzelne Studienzentrum gehen, sondern kann geeignete Pools wählen. Das lediglich auf Basis der Regionen zu betrachten, macht allerdings keinen Sinn.

Ein weiterer Kritikpunkt, den wir in dieser Richtung hatten, war, dass die Prüfung der Konsistenz lediglich für das Overall Survival vorgenommen wurde und nicht für andere Endpunkte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Frage in die Runde. Als Patientenzahlen kann man die nehmen, die wir auch bei Abirateron hatten? Das glaube ich schon. Das müsste eigentlich deckungsgleich sein. – Okay. – Bitte schön, Herr Ehrmann.

Herr Ehrmann: Ich möchte noch eine Bemerkung seitens der Patienten machen. Bei Enzalutamid war die große Hoffnung, dass die Wirksamkeit von Abirateron ergänzt wird. Ich selber kenne Patienten, wo das nicht eingetroffen ist. Im Gegenteil, es gibt inzwischen Studien, die zeigen, dass Kreuzresistenzen auftreten. Das ist die eine Problematik. Die andere ist, dass man immer noch nicht weiß, bei welchen Patienten dieses Medikament am besten anspricht und dann quasi helfende Chemotherapie möglicherweise vermeidet und neue Resistenzen erzeugt. Von daher ist von Patientenseite die große Erwartung, dass die Forschung diesbezüglich noch fortgesetzt wird. Wir sind von unserer Seite noch nicht ganz zufrieden mit dem Wissensstand. – Das sollte die Stimmung darstellen. Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das würde, wenn ich Sie richtig verstehe, dafür sprechen, dass wir den Beschluss befristet und mit irgendwelchen Auflagen oder mit Studienanforderungen verbinden. – Okay. – Herr Franzen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich stimme Ihnen absolut zu, dass der Wissensstand noch nicht zufriedenstellend ist. Bei mehr Substanzen kommen die Kliniker zunehmend in das Problem, zu entscheiden, welche Sequenz notwendig ist. Man muss auf der

anderen Seite immer im Hinterkopf haben: Als diese Studie durchgeführt worden ist, war diese Therapiealternative noch nicht da. Zu zeigen, dass das zum jetzigen Zeitpunkt die beste Evidenz ist, ist natürlich immer die Situation bei neuen Medikamenten. Aber genau diese Studien sind unterwegs. Es ist nicht nur das Interesse von Astellas, sondern sicherlich auch von den anderen Firmen, die in diesem Bereich tätig sind, dort zusätzliche Evidenz zu generieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich hätte abschließend eine Frage, die mir beim Lesen gekommen ist. Ich habe gelesen, dass es ein Crossover von circa 20 Patienten gab. Das ist vor dem Hintergrund der Überlebensverlängerung nicht allzu viel. Können Sie dazu etwas sagen?

Einige Nebenwirkungen wie Rückenmarkskompression oder Cauda-equina-Syndrom, Infektion, worunter sind die im Dossier subsummiert?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen, bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ein Cauda-equina-Syndrom ist etwas, was letztendlich eine Lähmung ist. Die sind im Dossier alle einzeln aufgeführt. Das hängt damit zusammen, dass der G-BA in seiner Beratung darum gebeten hatte, Lähmungserscheinungen, die skelettal oder durch Metastasen bedingt waren, separat auszuwerten. Dann hat sich aber gezeigt, dass es sehr viel weniger waren, als man im Rahmen des Beratungsgesprächs angenommen hat. Deswegen sind die, wenn man so will, kasuistisch dargestellt worden. Es gibt eine Tabelle im Dossier, wo alle diese Lähmungserscheinungen separat – sechs oder sieben Patienten waren das – im Einzelnen aufgeführt werden.

Das Zweite ist, diese Studie ist letztendlich auf behördliche Anordnung vorzeitig beendet worden, weil zu dem Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse das vordefinierte Studienziel erreicht worden ist. Zu diesem Zeitpunkt ist ein so deutlicher Überlebensvorteil von Enzalutamid gegenüber dem Placeboarm gezeigt worden, dass die Studie abgebrochen worden ist. Die Auswertung, die dem Dossier zugrunde liegt, bezieht sich nur auf diesen ersten Datenschnitt. Im weiteren Verlauf sind mehr oder weniger alle Patienten gewichtet. Die Daten, die dem Dossier zugrunde liegen, ist das, was den Zulassungsbehörden vorgelegen hat, und ist die Datenerhebung zu dem Zeitpunkt, als die Studie beendet worden ist, weil der primäre Zielparameter, das Survival, erreicht worden war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist plausibel, Herr Nell?

(Herr Dr. Nell: Danke, ja!)

Ich sehe keinen weiteren Fragewunsch mehr. – Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, wenn Sie wünschen, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich glaube, wir brauchen nicht mehr alles zu wiederholen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das wäre irgendwann kontraproduktiv.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Der einzige Punkt, der uns am Herzen lag und nach wie vor liegt, ist, dass der G-BA bitte in sich geht und darüber nachdenkt, welches die geeignete Evidenzlage ist. Denn wir gehen nach wie vor vom Beleg aus. Wenn man vom Beleg ausgeht und am Ende nur der Anhaltspunkt übrig bleibt, ist das für uns schon eine etwas überraschende Diskrepanz. – Ich glaube, sonst ist mehr oder weniger alles gesagt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für die rege Diskussion, die aus meiner Sicht an der einen oder anderen Stelle ein bisschen Klarheit gebracht hat. Wir werden das jetzt selbstverständlich alles zu wägen haben. Wir werden uns mit den Fragestellungen auseinandersetzen. Dass Sie das, was in der Dossierbewertung steht, bedrückt, ist klar, kann aber auch eine Frage des Erwartungsmanagements sein. Das ist zweierlei. Wir werden uns aber auf alle Fälle damit zu beschäftigen haben.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Ich schließe damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14.22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-
stimmung der zweckmäßigen Vergleichsthera-
pie nach §35a SGB V**
Vorgang: 2012-B-030 (Enzalutamid)

Stand August 2012

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Update-Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten, relevanten Einzelstudien und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom“ durchgeführt (Recherche am 12.07.2012 abgeschlossen). Die Update-Recherche erfolgte ergänzend zur systematischen Recherchen zu den Wirkstoffen Cabazitaxel/Abirateronacetat (Stand August 2011, Suchzeitraum 2005-2011). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Update-Recherche ergab 70 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Insgesamt ergab dies 11 Quellen, die zusätzlich in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Erstlinientherapie	
Cochrane Reviews / HTAs / systematische Reviews	
Quelle	Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin
<p>Cochrane Review: Shelley M et al. (2008)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche 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>100)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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. • <u>Intervention:</u> Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin) • <u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Krankheitsspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇒ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität <p>Hauptergebnisse:</p> <p>Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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: <ul style="list-style-type: none"> - 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 (3xwöchentlich: 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).
- o 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):

- o 5-FU, Estramustin+Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) ⇒ 62%-76% Schmerzlinderung
- o 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):

- o 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 “E-ORTC assessment protocols“).
- o 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.

- **Behandlungsinduzierte Toxizität:**

keine direkten Vergleichszahlen zwischen Substanzen aus Head-to-Head-Studien. In allen Studien waren Nebenwirkungen (z.B.: Myelosuppression, Kardiotoxizität, Alopezie) vertreten.

Anmerkungen der Autoren:

- Nur zwei Studien vergleichen dieselbe Intervention, keine Meta-Analyse möglich, Review beschränkt auf eine quantitative Beschreibung der Studien.
- 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
- In älteren Studien schlechte "Response-Kriterien": objektives Ansprechen vs.

	<p>PSA-Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none">• Viele Studien mit geringer Patientenzahl (n); Methodik zur Randomisierung in vielen Studien nicht erläutert; Verblindung nicht immer möglich (Unterschiede in Ablauf der Vergleichsarme)• Noch allgemeine Unklarheit ob PSA-Response unter Chemotherapie als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann.
--	--

Docetaxel vs Mitoxantron (TAX327 Studie):

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 randomized to three chemotherapy arms, all of which received prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily: docetaxel at 75 mg/m² administered every 3 weeks (335 patients); docetaxel at 30 mg/m² administered weekly for the first 5 weeks in a 6-week cycle (334 patients); and mitoxantrone 12 mg/m² administered every 3 weeks (337 patients). Median length of follow-up was 21 months; high level of crossover between groups; 27% of patients randomized to the 3-weekly docetaxel group received mitoxantrone and 20% of patients randomized to the mitoxantrone group received docetaxel.

Hauptergebnisse:

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. 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)).

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).¹

	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel in combination with estramustine ± prednisone, 2 RCTs: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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.² <p>Erläuterungen:</p> <p>¹ Docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone: Metaanalyse 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> <p>² Docetaxel vs andere Komparatoren (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>
Systematischer Review: Winqvist et al. (2006)	<p>Systematische Literaturrecherche zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien)</p> <p>Hauptergebnisse:</p> <p>Docetaxel (basierend auf 2 großen RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel+Prednison vs. Mitoxantron+Prednison (Tannock et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben:</u> Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+Prednison (3x 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. ○ <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).

- Lebensqualität (QoL): Stat. sign. Verbesserung unter Docetaxel bei sowohl dreiwöchentlicher als auch wöchentlicher Gabe (22% vs. 13%; p=0,009 / 23% vs. 13%; p=0,005).
- Nebenwirkungen (Level 3-4): Häufigeres Auftreten von Neutropenie unter Docetaxel+Prednison dreiwöchentlicher Gabe (32% und 22% vs. 1,5%).
- **Docetaxel + Estramustin(phosphat) (EMP) vs. Mitoxantron+Prednison** (Studie Petrylak et al., 2004):
 - Gesamtüberleben: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+EMP (Medianes Überleben: 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 > 0.0001).
 - Pain response: Kein stat. Unterschied zwischen Docetaxel+EMP vs. Mitoxantron+Prednison.
 - QoL: Keine Angaben.
 - Nebenwirkungen (Level 3-4): Häufigeres Auftreten von Toxizität unter Docetaxel + EMP (53% vs. 33%), metabolische Störungen (6% vs. 1%), neurologische Ereignisse (7% vs. 2%).

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. Corticosteroid (Prednison oder Hydrokortison) (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, Methotrexat, EMP)** (basierend auf vier Studien):

	<p>Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • Nicht-zytotoxische Mittel (basierend auf sieben RCTs): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
<p>Systematischer Review: DeDosso et al. (2008)</p>	<p>Literaturrecherche nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom</p> <p>Hauptergebnisse (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen):</p> <p>Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison (SWOG 9916): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p=0,01) ○ <u>Median Zeit bis zur Progression</u>: 6,3 Monate (Docetaxel+Estramustin+Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron+Prednison), p<0,001) ○ <u>PSA response/objective response rate</u>: 50% Docetaxel vs. 27% Mitoxantron / 17% vs. 11% ○ <u>QoL</u>: nicht evaluiert. ○ <u>Nebenwirkungen (UE) (Grade 3-4 oder Grade 5)</u>: kardiovaskuläre UE 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische UE 6% vs. 1% und neurologische UE 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (p<0,05). • Docetaxel+Prednison (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), Docetaxel+Prednison (wöchentlich – "Docetaxel 1w") vs. Mitoxantron+Prednison (dreiarmlige Studie, TAX 327): <ul style="list-style-type: none"> ○ <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. ○ <u>Pain Response</u>: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; p<0,001) ○ <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%) ○ <u>Nebenwirkungen (Grad 3-4)</u>: Neutropenie unter Docetaxel 3w statistisch signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%) <p>Anmerkungen: 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>
<p>Systematischer Review: Collins et al. (2006)</p>	<p>Systematische Literaturrecherche bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen</p> <p>Hauptergebnisse:</p> <p>Drei Studien mit Intervention Docetaxel:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel+Prednison (3w und 1w) vs. Mitoxantron+Prednison (⇒ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004): <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz). • Docetaxel (Intervention A = 3 w; Intervention B = 2x alle 3 Wochen)+Estramustin+Prednison vs. Mitoxantron+Prednison (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz). <p>Vier Studien mit Intervention Mitoxantron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitoxantron+Prednison+Clodronat vs. Mitoxantron+Prednison+Placebo (Ernst et al., 2003): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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)): <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien). • Mitoxantron+Hydrocortison vs. Hydrocortison (Kantoff et al., 1999 (n=242): <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer Endpunkt in der Studie) <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.</p>
Qi et al. (2011)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche.</p> <p>Vergleich: Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Estramustin zu einer Docetaxel Chemotherapie (Erstlinientherapie)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamt mortalität

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Ansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3/4) <p>Ergebnisse (basierend auf 4 RCTs mit N(total)= 400 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit Docetaxel plus Estramustin hinsichtlich der PSA Ansprechrate, wenn verglichen wurde mit Docetaxel alleine (OR = 1.55, 95% KI = 1.10–2.18, p = 0.012). • Hinsichtlich der Gesamtmortalität und den Nebenwirkungen, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kleine Anzahl an Patienten in den Studien • Nicht alle Studien waren verblindet • Studien hatten keine Daten zu PFS • Es wurden nicht immer alle Nebenwirkungen in den Studien evaluiert
Zweitlinientherapie (zum Teil retrospektive Datenlage)	
Systematische Reviews / HTAs	
Quelle	Docetaxel, Mitoxantron, Cabazitaxel, Abirateronacetat
Systematischer Review: Mathew & DiPaola (2007)	<p>Systematische Literaturrecherche nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu.</p> <p>Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie Lin et al., 2006 (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Taxantherapie, wurden zu entweder einer Mitoxantron+Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Primärer Endpunkt "PSA-Abfall \geq 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). <p>Retrospektive Daten: 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>Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie (Vorbehandlung mit Docetaxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie Ohlmann & Heidenreich, 2005 (Phase-II-Studie, n=25): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). • Studie Eymard et al. (2007; retrospektive Studie): <ul style="list-style-type: none"> ○ 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%).

- **Di Lorenzo et al.** (2010; prospektive Phase-II-Studie; n = 45):
 - 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 (>50% PSA-Abfall) gezeigt.
- **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 zu Beginn 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 Drittlinentherapie.

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-Response 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 Dosis-Reduktionen, 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 des Gesamtüberlebens.
- **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 (progressions-

	<p>freies Intervall 3,2 bzw. 3,7 Monate)</p> <p>Kommentar der Autoren zu anderen Substanzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satraplatin + Prednison vs. Prednison (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie): <ul style="list-style-type: none"> ○ bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden. • Weitere (ältere) Substanzen: <p>Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamid und Vinorelbin.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Verweis auf: Vergleichbaren palliativen Nutzen von Vinorelbin gegenüber Mitoxantron (mit oder ohne Hydrocortison) (basierend auf der Studie von Abratt et al., 2004). • Chemotherapie kombiniert mit zukünftigen Substanzen (z.B. Atrasentan, Bevacizumab, Calcitrol, Epothilone): <p>Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.</p>
<p>RD& CT (NHS): Evaluation Report (Februar 2011)</p>	<p>Wirksamkeit von Cabazitaxel (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> >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), Tumoransprechrage, 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>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Gesamtüberleben:</u> 15,1 Monate (Cabazitaxel) vs. 12,7 (Mitoxantron); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p < 0,0001 • Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (Cabazitaxel) vs. 1,4 Monate (Mitoxantron); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p<0.0001 ○ <u>Tumoransprechrage:</u> 14,4% vs. 4,4%; OR: 3,65; 95%KI: 1,68-7,93; p=0,0005 ○ <u>PSA-Ansprechrage:</u> 39,2% vs. 17,8%; OR: 2,97; 95%KI: 2,07-4,26; p=0,0002 ○ <u>Tumorprogression:</u> 8,8 vs. 5,4 Monate, HR: 0,61; 95%KI: 0,49-0,76; p<0,0001 ○ <u>PSA-Progression:</u> 6,4 vs. 3,1 Monate; HR: 0,75; 95%KI: 0,63-0,90; p=0,001 ○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine stat. signifikanten Unterschiede • Nebenwirkungen (UE): <ul style="list-style-type: none"> ○ häufigste UE (Cabazitaxel): hämatologische UE, Neutropenien: 94% der Patienten; Grad ≥3 82% der Patienten ○ Todesfälle aufgrund von UE: 18 (Cabazitaxel), davon in 7 Fällen Neutro-

	<p>penie als Ursache</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapieabbruch aufgrund von UE: 18% (Cabazitaxel) vs. 8% (Mitoxantron) ○ Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion: 18 Patienten (Cabazitaxel) vs. 9 Patienten (Mitoxantron). <p>Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausgangs PSA-Wert (median): 143,9 µg/l (Cabazitaxel) vs. 127.5 µg/l (Mitoxantron) ○ Knochenmetastasen: 80% (Cabazitaxel) vs. 87% (Mitoxantron)
<p>National Horizon Scanning Centre (NHSC) (April 2009)</p>	<p>Innovationen und/oder Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein zugelassenes Arzneimittel für Männer mit metastasiertem HRPC die unter oder nach einer Erstlinien-Chemotherapie progredient sind. <p>Existierende Komparatoren und Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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. ○ Das klinische Management ist multimodal und Patienten bekommen eine Kombination aus palliativen Behandlungsoptionen. <p>Management Optionen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zusätzliche Hormontherapie (z.B. Diethylstilbestrol). ○ Mitoxantron mit oder ohne Steroide (verbreitet eingesetzt bei Patienten die für eine Chemotherapie geeignet sind) ○ Docetaxel Wiederbehandlung bei Patienten die auf eine vorangegangene Docetaxel-Therapie angesprochen haben.
<p>Horizon Scanning in Oncology, HTA Zentrum Bremen (2011)</p>	<p>Derzeitige Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 kastrations-resistentem Prostatakarzinom. ○ 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 ○ 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. ○ Symptom Palliation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird hauptsächlich eine systematische Therapie mit u.a. Analgetika, Strahlentherapie und Bisphosphate für Knochenmetastasen. <p>Evidenz (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Evidenzdarstellung der Phase-III-TROPIC-Studie (detaillierte Beschreibung der Studie siehe de Bono 2011)

<p>Einzelstudie: De Bono et al. (2010)</p>	<p><u>Design:</u> Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie (TROPIC-Studie)</p> <p><u>Population:</u> 755 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem 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/m² festgelegt.</p> <p><u>Intervention:</u> Die Patienten wurden auf Cabazitaxel (25 mg/m²; i.v.; n=378 Patienten) oder Mitoxantron (12 mg/m²; i.v.; n=377) randomisiert. Alle Patienten erhielten 10 mg/d Prednison. Begleitende Bisphosphonat-Therapie war erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pathologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom mit dokumentierter Krankheitsprogression während oder nach der Behandlung mit Docetaxel. ○ Alter ≥ 18 Jahre mit einem ECOG Score von 0 bis 2. ○ Progression (PSA oder RECIST) ○ Kastration (chirurgisch oder medikamentös) , ○ Adäquate hämatologische, hepatische, renale und kardiale Funktion • Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit vorangegangener Mitoxantron-Therapie, Strahlentherapie ≥ 40% des Knochenmarkes oder Krebstherapie innerhalb der 4 Wochen vor Einschluss in die Studie ○ Grad ≥ 2 periphere Neuropathie oder Stomatitis ○ Andere schwere Krankheiten inkl. sekundäre Krebstumore ○ Überempfindlichkeit hinsichtlich der Studienarzneimittel ○ Kumulative Docetaxel Dosis < 225 mg/m² (Amendement) ○ Vorherige Malignität (es sei den krankheitsfrei für ≥ 5 Jahre) ○ Gehirn- oder leptomeningeale Beteiligung. • Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 Schmerzansprechrates, die allgemeine Sicherheit und die Pharmakokinetik. • Ergebnisse (jeweils Cabazitaxel vs. Mitoxantron): <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Medianes Gesamtüberleben:</u> 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 ○ <u>Medianes progressionsfreies Überleben:</u> 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 ○ <u>Tumoransprechrates:</u> 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 ○ <u>PSA-Ansprechrates:</u> 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 ○ <u>Tumorprogression:</u> 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 ○ <u>PSA-Progression:</u> 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 ○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,63 und p=0,52)
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen (UE) Cabazitaxel: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologischer Art. UE \geq Grad 3: Neutropenie (82%); febrile Neutropenie (8%); Leukopenie (68%); Anämie (11%); Thrombozytopenie (4%). ○ Andere Nebenwirkungen die bei \geq 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 <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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.
<p>Einzelstudie: de Bono et al. (2011)</p> <p><i>Siehe auch: Sonpavde et al (2011; system. Review)</i></p>	<p><u>Design:</u> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie.</p> <p><u>Vergleich:</u> Abirateronacetat plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (2:1 Verhältnis); bei Patienten die vorher eine Docetaxeltherapie erhalten haben (Docetaxel Therapieversagen)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Progression; PPS, PSA Ansprechen. <p><u>Ergebnisse (basierend auf N=1195 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12.8 Monaten, zeigte sich ein stat. signifikant längeres Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Abirateronacetat plus Prednison, wenn gegen Placebo plus Prednison verglichen wurde (14.8 Monate vs. 10.9 Monate; HR: 0.65; 95% KI: 0.54 - 0.77; $p < 0.001$). Daraufhin wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben (Zwischenanalyse). • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Alle anderen sekundären Endpunkte, zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber Placebo (PSA Progression: 10.2 vs. 6.6 Monate; $p < 0.001$) / PPS: 5.6 Monate vs. 3.6 Monate; $p < 0.001$), und PSA Ansprechen: 29% vs. 6%, $p < 0.001$). • <u>Nebenwirkungen (UE):</u> Die häufigste UE war Fatigue, welche in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar auftrat. Andere häufig auftretende UE waren Rückenschmerz, Übelkeit, Verstopfung, Knochenschmerz und Arthralgie (meist Grad 1 oder 2). Es traten mehr Harnwegsinfektionen unter Abirateronacetat auf (Grad 1 oder 2). Nebenwirkungen die mit einem erhöhten Mineralcorticoid-Level assoziiert waren (u.a. Hypokalemie; Flüssigkeitsretension, Ödeme, Hy-

	pertension), sowie Herzerkrankungen und Leberfunktionsstörungen, kamen häufiger unter einer Therapie mit Abirateronacetat vor.					
Beckett et al. (2012)	Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis Februar 2012					
	<i>Übersicht der vorhandenen Studien zu Abirateronacetat bei mCRPC Patienten:</i>					
		Phase/ Design	Dosierung	Primärer Endpunkt	Primärer Ergebnisse	EP Nebenwirkungen
	Reid (2010)	2/OP, SA	1 g orally once daily while fasting	PSA reduction of at least 50%	51% of pts. (no comparison)	Hypokalemia (55%), fatigue (31%), anorexia (20%), hypertension (17%), nausea (16%), fluid retention (15%)
	Danila (2010)	2/OP, SA	1 g orally every morning while fasting	PSA reduction of at least 50%	43% of pts. (95% CI 30 to 55; no comparison)	Fatigue (34%), nausea (14%), vomiting (12%)
De Bono (2011)	3/R, DB, PC	1 g orally daily 1 hour prior to or 2 hours following meal	Survival	14.8 months (abiraterone) vs 10.9 (placebo); mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54-0.77)	Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)	
<i>OP= open label; SA= single arm; DB= double blind; PC= placebo controlled</i>						

G-BA-Beschlüsse / IQWiG

Quelle	Cabazitaxel / Abirateronacetat
<p>G-BA (2012): ZD Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabazitaxel</p> <p><i>Siehe auch: IQWiG Bericht (2012): Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</i></p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet:</p> <p>a) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt:</p> <p>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 <u>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen:</p> <p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient</p>

	<p>sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p>G-BA (2012): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abirateronacetat</p> <p><i>Siehe auch: IQWiG Bericht (2012):</i> Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:</p> <p>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:</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
Leitlinien	
Quelle	Empfehlung
<p>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie,</p>	<p>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+):

Stand: März,
2011

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S2-Leitlinie, Stand: Aktualisierung 2011

"Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden."

- Weitere empfohlene Therapieoptionen: wöchentliche Gabe von Docetaxel, Mitoxantron und Estramustin (Empfehlungsgrad 0, LoE 1++)

Empfehlungen (modifiziert 2011 oder neu 2011):

- Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden (**LoE: 4 / SoE: 0**):
 - Chemotherapie
 - hormonablativ Therapie
 - Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
 - Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper
 - lokale perkutane Strahlentherapie
 - Radionuklidtherapie
 - symptombezogene Supportivtherapie
- Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden. (**LoE: I+ / SoE: A**)
- Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden. (**LoE: I+ / SoE: A**)
- 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 hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen. (**LoE: I+ / SoE: A**)
- Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. (**LoE: I+ / SoE: 0**)
- Hat sich der Patient gegen eine zytostatische oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden. (**LoE: I-3 / SoE: A**)

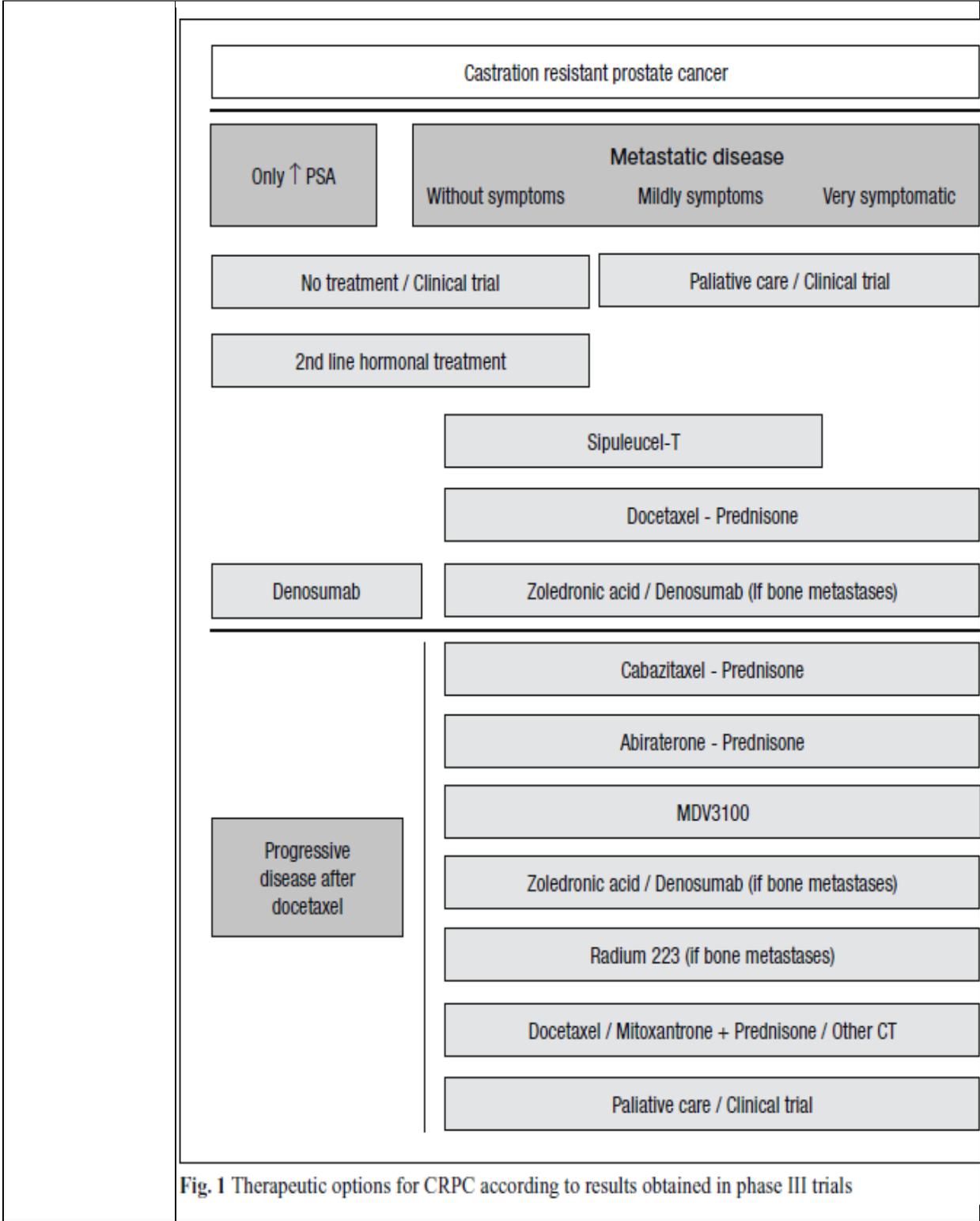
→ Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt. Dies deckt sich mit der Einschätzung der niederländischen Leitlinie. Auch für die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason (0,5 mg/Tag) wurde ein Absinken des PSA-Wertes bei ca. 50 % (49/102) der untersuchten Patienten beschrieben. Auch die NICE-Leitlinie empfiehlt, z.B. 0,5 mg Dexamethason einzusetzen. Da eine vergleichende Studie für die Wirksamkeit der verschiedenen Steroide nicht vorliegt, sind in der Empfehlung alle drei derzeit eingesetzten Substanzen genannt.

Hinweis: Zu dieser Erläuterung werden zwei Literaturquellen angegeben, eine Phase-III-Studie von Fossa et al. 2001 (siehe Tabelle „Studien zu Kortikosteroiden“) und eine Retrospektive Analyse von Venkitaraman et al. 2007.

<p>NICE (2009): Prostate cancer: diagnosis and treatment</p>	<p><u>Recommendation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as third-line hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate. <p><u>Qualifying statement:</u></p> <p>There is evidence from several case series to support this recommendation.</p>
<p>European Association of Urology (EAU), Stand: 2010</p> <p>Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010</p>	<p>Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:</p> <p>Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m² alle 3 Wochen empfohlen (signifikanten Überlebensvorteil, Grade A) 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) 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). <p>Zweitlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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>
<p>Canadian Urological Association (CUA), Stand: Juni 2010</p>	<p>Erstlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (LoE 1, Gr A) Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt: Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (LoE 2, Gr B) <p>Zweitlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mitoxantron <i>"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)</i> Docetaxel Wiederbehandlung Bei Patienten die keine definitive Docetaxel-Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden: <i>"For patients who have not demonstrated definitive evidence of resistance to docetaxel, re-treatment with docetaxel agent can be considered." (LoE 3, Gr C)</i> Cabazitaxel <i>"In light of these positive results, cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients."</i> <p>Systemic corticosteroid therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroid therapy with low-dose prednisone or dexamethasone may also offer improvements in PSA values and/or palliative outcomes in up to 30 % of patients in both symptomatic and asymptomatic men. Steroids may also exert an anti-neoplastic effect on prostate cancer. (LoE 3 / SoE C) <p>Nicht empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen To-

	<p>xizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen (LoE 2, Grade C)</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines Version 3.2012 Prostate Cancer</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Systemic chemotherapy should be reserved for men with castration-recurrent metastatic prostate cancer except when studied in clinical trials. (2A recommendation) • Every 3-week docetaxel and prednisone is the preferred first-line chemotherapy treatment based upon phase 3 clinical trial data for men with symptomatic castration-recurrent prostate cancer. Symptomatic patients who are not candidates for docetaxel-based regimens could be treated with mitoxantrone and prednisone. Only regimens utilizing docetaxel on an every 3 week schedule demonstrated beneficial impact on survival. The duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. In the pivotal trials establishing survival advantage of docetaxel-based chemotherapy, patients received up to 10 cycles of treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted. (category 1) • Men who failed docetaxel-based chemotherapy should be encouraged to participate in clinical trials. However, cabazitaxel with prednisone has been shown in a randomized phase 3 study to prolong overall survival, progression-free survival, and PSA and radiologic responses when compared with mitoxantrone and prednisone and is FDA approved in the post-docetaxel second line setting. (category 1) • Mitoxantrone has not demonstrated a survival improvement in this post-docetaxel setting but remains a palliative therapeutic option, particularly in men who are not candidates for cabazitaxel therapy. No chemotherapy regimen to date has demonstrated improved survival or quality of life following cabazitaxel, and trial participation should be strongly encouraged. Outside of a clinical trial, several systemic agents have shown palliative benefits in single arm studies. Treatment decisions should be individualized based on comorbidities and functional status. Finally, for patients who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy, retreatment with this agent can be attempted. (2A recommendation) • Abiraterone acetate with low-dose prednisone prolongs overall survival among men with metastatic CRPC who have been treated previously with docetaxel, as demonstrated in a randomized, placebo-controlled phase III trial. Statistically significant improvements in time to progression, tumor response and PSA also were observed. Thus, the administration of abiraterone acetate (1000 mg per day without food) with prednisone (5 mg twice daily) is a reasonable treatment option after docetaxel has failed. Side effects of abiraterone acetate that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use. (category 1) • Abiraterone acetate also can be considered for men with metastatic CRPC who are not candidates for chemotherapy. Use of abiraterone acetate in patients who have not received prior docetaxel is based on single-arm, phase 2 clinical trial data. A phase III placebo-controlled trial in the pre-docetaxel setting has been completed; results are not yet available. Until those results are available, docetaxel remains standard of care for CRPC patients refractory to secondary hormone therapy who are candidates for chemotherapy. (2B recommendation) <p>-----</p>

	<p>Notes:</p> <p>Currently, no consensus exists for the best additional therapy following docetaxel failure in metastatic CRPC patients. <u>Options include abiraterone acetate (category 1), cabazitaxel (category 1), salvage chemotherapy, docetaxel rechallenge, mitoxantrone, secondary ADT, sipuleucel-T, and participation in clinical trials.</u></p> <p>The NCCN panel included cabazitaxel as an option for second-line therapy after docetaxel failure for patients with symptomatic metastatic CRPC. This recommendation is category 1 based on randomized phase III study data, however, extension of survival is relatively short and side effects are relatively high. [...] Cabazitaxel should be stopped upon clinical disease progression or intolerance. [...]</p> <p>The decision to initiate therapy with <u>abiraterone acetate</u> with prednisone or <u>cabazitaxel</u> with prednisone in the post-docetaxel CRPC setting should be based on the available high-level evidence of safety, efficacy, and tolerability of these agents and the application of this evidence to an individual patient. There are no randomized trials comparing these two agents, and there are currently no predictive models or biomarkers that are able to identify patients who are likely to benefit from either approach.</p> <p>Choice of therapy is based largely on clinical considerations which include patient's preferences. The NCCN recommends that patients be monitored closely with radiologic imaging, PSA tests, and clinical exams for evidence of progression.</p> <p><u>NCCN panelists agreed that docetaxel rechallenge may be useful in some patients (category 2 instead of category 1 in this setting).</u></p> <p><u>Mitoxantrone remains a palliative treatment option</u> for men who are not candidates for taxane-based therapy based on older randomized studies showing improved palliative responses and duration of palliative benefit.</p> <p>While limited evidence suggests potential palliative benefits with mitoxantrone and a variety of chemotherapeutic or hormonal agents, no randomized studies have demonstrated improved survival with these agents after docetaxel failure.</p> <p>Treatment with these agents could be considered after an informed discussion between the physician and an individual patient about treatment goals and risks/side effects and alternatives, which must include <u>best supportive care</u>.</p> <p>→ Systemic Therapy for metastatic CRPC: For symptomatic patients who cannot tolerate docetaxel, mitoxantrone may provide palliative benefit. The traditional option of glucocorticoids and external beam radiotherapy (EBRT) for symptomatic bone metastases remains available for patients with focal pain or impending pathologic fractures.</p>
<p>Arranz et al. (2012): SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer</p>	<p>→ Available treatments for CRPC include second hormonal manoeuvres (such as anti-androgen withdrawal, corticosteroids, oestrogens, ketoconazole or abiraterone acetate), as well as immunotherapy, chemotherapy and bone-targeted therapies.</p>



Arranz et al. (2012): SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer

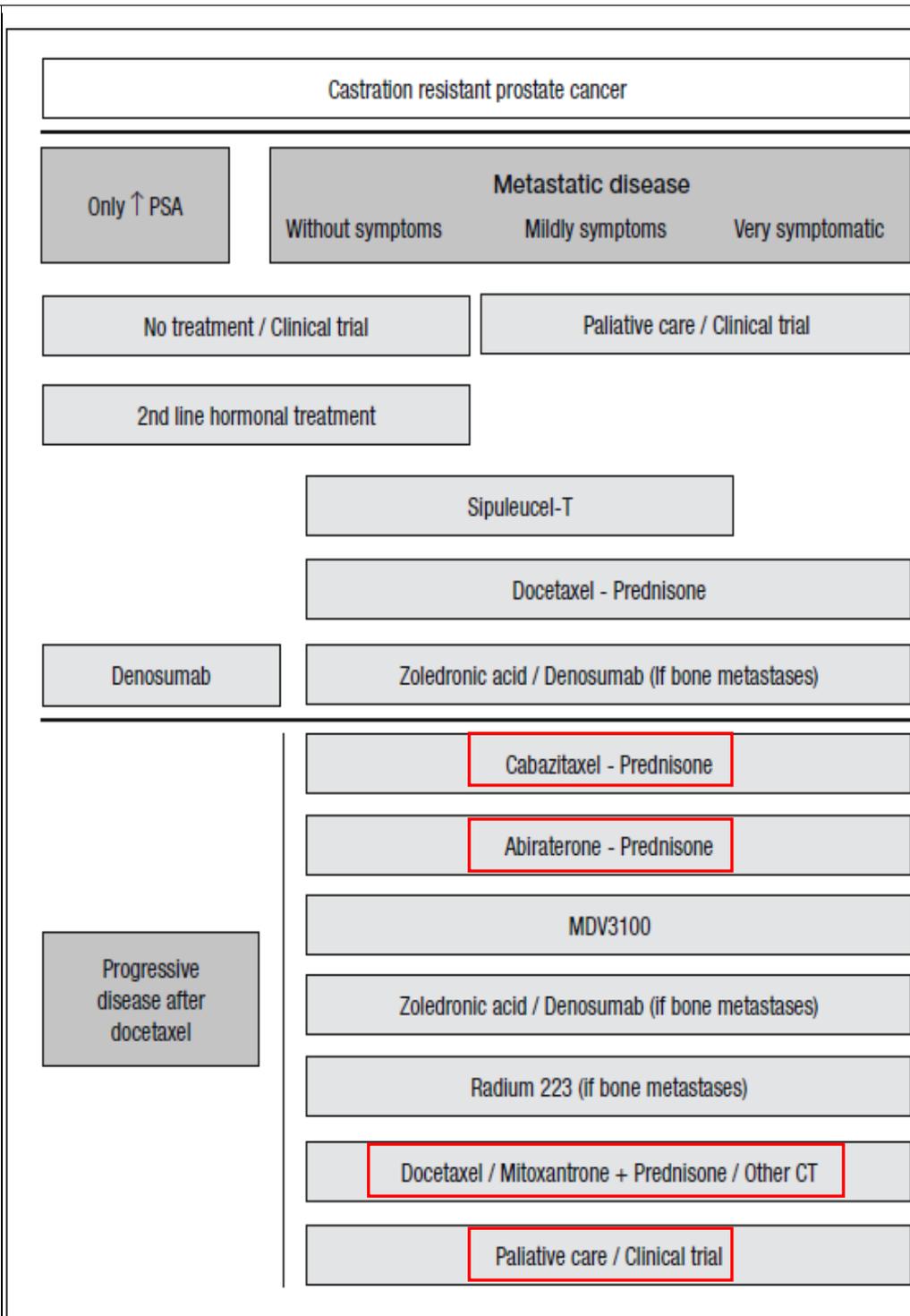


Fig. 1 Therapeutic options for CRPC according to results obtained in phase III trials

Einzelstudien zu Kortikosteroiden

<p>Fossa et al. 2001: Flutamid versus prednisolone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III Study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group.</p>	<p><u>Design:</u> randomisierte, kontrollierte Phase III Studie</p> <p><u>Vergleich:</u> Flutamid vs. Prednisolon</p> <p><u>Population:</u> symptomatische Prostatakarzinompatienten, die nach einer androgen-ablativen Therapie progredient waren.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Zeit bis zur Progression (TTP), Gesamtüberleben, Lebensqualität, Nebenwirkungen, subjektives Ansprechen (Kategorien: Ansprechen, kein Ansprechen, Progression)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 201 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieoptionen hinsichtlich der Zeit bis zur Progression, dem Gesamtüberleben und dem subjektiven Ansprechen. • Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Prednisolongabe hinsichtlich der Lebensqualität (Schmerz, Fatigue, 'role functioning', Appetitlosigkeit, gastrointestinale Schmerzen, und der allgemeinen Lebensqualität). • Bezogen auf die Nebenwirkungen, musste bei 7 Patienten unter Flutamid und bei 2 Patienten unter Prednisolon die Studie vorzeitig abgebrochen werden.
<p>Shamash et al. 2011: A multicentre randomized phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol</p>	<p><u>Design:</u> multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie</p> <p><u>Vergleich:</u> Dexamethasonm Aspirin und einer zusätzlich sofortigen Gabe von Diethylstilbestrol (DAiS-Regimen) vs. Dexamethason, Aspirin und einer zusätzlich verzögerten Gabe (bis Krankheitsprogression) von Diethylstilbestrol (DAdS-Regimen)</p> <p><u>Population:</u> Chemotherapie naive CRPC-Patienten</p> <p><u>Endpunkte:</u> Anteil an Patienten die ein 50%iges PSA Ansprechen erreichen, Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 270 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich weder bei dem Endpunkt PSA Ansprechen, Gesamtüberleben, noch bei dem Endpunkt PFS ein stat. signifikanter Unterschied zwischen den beiden Regimen. • Es zeigte sich ein stat. signifikant höheres Ansprechen unter einer DAiS Gabe, gegenüber einem Regimen mit Dexamethason und Aspirin (DA) bevor Disthrylstilbestrol hinzugefügt wurde (p=0.002). Ein stat. signifikanter Vorteil unter der Dais Therapie gegenüber DA, hinsichtlich der medianen Zeit bis zu einer Progression (p<0.001). • Es traten stat. signifikant mehr Nebenwirkungen auf, wenn ein DAiS Regimen mit einer DA Therapie verglichen wurde. Dies betrifft die Nebenwirkungen: veno-thromboembolische Ereignisse (22% DAiS vs. 11% DA; p= 0.02); schmerzhafte Gynäkomastie (40% DAiS vs 1% DA; p=0.001).

--	--

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 Library am 10.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	2798
#2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw and (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma OR neoplasm* OR adenocarcinoma):ti,ab,kw	4137
#3	(#1 OR #2)	4137
#4	(#3), from 2011 to 2012	221

Cochrane Reviews [22] | Other Reviews [10] | Clinical Trials [161] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [14] | Economic Evaluations [10] | Cochrane Groups [0]

1 Cochrane Reviews, 3 Other Reviews, 7 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 10.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#3	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	80558
#4	Search (prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]	124990
#5	Search (((((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract])	1729640
#6	Search (#4) AND #5	89416
#7	Search (#3) OR #6	104365
#10	Search (#3) OR #6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report	2047
#11	Search HTA[Title/Abstract]	1175
#12	Search technology report[Title/Abstract]	14
#13	Search technology assessment[Title/Abstract]	2873
#14	Search meta analysis[Title/Abstract]	36725
#15	Search meta analyt*[Title/Abstract]	2906
#16	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review*[Title/Abstract]	49813
#17	Search (((((#11) OR #12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16	80852
#18	Search (#7) AND #17	967
#19	Search (#10) OR #18	2297

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#23	Search (#10) OR #18 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	507
#24	Search (((hormone) OR androgen) OR castrate) OR castration	1262358
#25	Search (((independent) OR independence) OR resistant) OR resistance) OR refractory	1227275
#26	Search (#24) AND #25	112588
#27	Search (#23) AND #26	41

#27 34 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 09.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#2	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	80522
#3	Search (prostate OR prostatic) AND (cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenocarcinoma)	91120
#4	Search (#2) OR #3	107424
#5	Search guideline*[Title]	42791
#6	Search (#4) AND #5	290
#8	Search (#2) OR #3 Filters: Practice Guideline; Guideline	183
#9	Search (#6) OR #8	396
#10	Search (#6) OR #8 Filters: Publication date from 2011/04/01 to 2012/12/31	52

#10 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Einzelstudien am 12.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search (cabazitaxel) OR jevtana	125
#3	Search zytiga	5
#6	Search abiraterone acetate	126
#7	Search ((#1) OR #3) OR #6	216
#8	Search ((#1) OR #3) OR #6 Filters: Clinical Trial	15
#12	Search ((study[Title] OR studies[Title]) OR trial*[Title])	1336058
#25	Search randomi*[Title/Abstract]	324341
#26	Search control OR controlled[Title/Abstract]	2842656
#27	Search trial* OR study OR studies[Title/Abstract]	7020476
#28	Search ((#25) AND #26) AND #27	190809
#29	Search (#28) OR #12	1448705
#30	Search (#29) AND #7	25
#31	Search (#30) OR #8	33

#31 11 Treffer in Datenbank aufgenommen

Cochrane Library nach Einzelstudien am 12.07.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
-------------	-----------	---------

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	(cabazitaxel):ti,ab,kw or (jevtana):ti,ab,kw or (Abitraterone acetate):ti,ab,kw or (zytiga):ti,ab,kw	8

Clinical Trials [3]

0 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE, NCCN und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „prostate cancer“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **70** Quellen.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie Kortikosteroide:

Cochrane Library am 16.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	2818
#2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw	6427
#3	(cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma OR neoplasm* OR adenocarcinoma):ti,ab,kw	68898
#4	(hormone OR androgen OR castrate OR castration):ti,ab,kw	23467
#5	(independent OR independence OR resistant OR resistance OR refractory):ti,ab,kw	44935
#6	(#2 AND #3)	4161
#7	(#4 AND #5)	2577
#8	(#1 OR #6)	4161
#9	(#7 AND #8)	494
#10	*corticoid*:ti,ab,kw or *cortico*:ti,ab,kw or *sone:ti	19963
#11	MeSH descriptor Glucocorticoids explode all trees	3049
#12	MeSH descriptor Steroids explode all trees	35269
#13	MeSH descriptor Adrenal Cortex Hormones explode all trees	10347
#14	(#10 OR #11 OR #12 OR #13)	46462
#15	(#9 AND #14)	164
#16	(#15), from 2007 to 2012	57

Cochrane Reviews [0] | Other Reviews [3] | Clinical Trials [50] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [3] | Economic Evaluations [1] | Cochrane Groups [0]

0 Cochrane Reviews, 3 Other Reviews, 3 Technology Assessments, 50 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (DIMDI) am 16.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	ME90	13120498
#2	CT D Prostatic Neoplasms	66566
#3	FT= (prostate OR prostatic)/(Ti;Ab)	102557
#4	FT= (cancer OR neoplasm* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR tumour* OR tumor*)/(Ti;Ab)	1394298
#5	3 AND 4	79024
#6	2 OR 5	88916
#7	FT= (hormone OR androgen OR castrate OR castration)	282555
#8	FT= (independent OR independence OR resistant OR resistance OR refractory)	997020
#9	7 AND 8	36407
#10	6 AND 9	8162
#11	CT D glucocorticoids	89653
#12	CT D steroids	342357
#13	CT D adrenal cortex hormones	160100
#14	FT=*cortico*	156951
#15	FT=*corticoid*	64258
#16	FT=(*sone*)/(Ti)	19925
#17	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	451036
#18	10 AND 17	1478
#19	FT= (HTA OR technology report* OR technology assessment*)/(Ti;Ab)	3369
#20	FT= (systematic AND review*)/(Ti;Ab)	49715
#21	FT= (meta-analysis OR meta-analyt*)/(Ti;Ab)	38331
#22	FT= (meta AND analyt*)/(Ti;Ab)	3421
#23	FT= (meta AND analysis)/(Ti;Ab)	40369
#24	FT= (meta-analysis)	57091
#25	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24	98680
#26	18 AND 25	17
#27	18 AND pps=System. Übersichtsarbeit	23

#28	26 OR 27	28
#29	28 AND PY=2007 to 2012	16
#30	FT= (random* OR control*)/(Ti;Ab)	2202892
#31	FT= (study OR studies or trial*)	5802306
#32	30 AND 31	1470794
#33	18 AND 32	292
#34	18 AND DT="RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL"	108
#35	33 OR 34	307
#36	35 AND PY=2007 to 2012	122

#29 und #36: insgesamt 77 Treffer in Datenbank aufgenommen

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **133** Quellen.

Literaturverzeichnis:

Arranz Arija JA, Cassinello EJ, Climent Duran MA, Rivero HF. SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. Clin Transl Oncol 2012; 14 (7): 520-7.

Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (July/August). Ann Pharmacother 2012: Epub Jun 19.

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 Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI, Cou AA. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine 2011; 364 (21): 1995-2005.

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. Version 2.0- 1.Aktualisierung 2011. Stand: September, 2011. AWMF Leitlinien-Register Nr 043-022OL. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf, Zugriff am 09.07.2012.

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.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf, Zugriff am 21.04.2011.

Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, Aaronson N, de PL, Collette L. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. J Clin Oncol 2001; 19 (1): 62-71.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Cabazitaxel. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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: Abirateronacetat. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

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%20June%2017th.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V . Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2012.

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. DSD: Horizon Scanning in Oncology 16, 2011.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf, Zugriff am 09 07 2012.

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). Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 101. Stand: Juni 2009. London: NICE, 2009.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment. London: NICE, 2009.

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.

Qi WX, Shen Z, Yao Y. Docetaxel-based therapy with or without estramustine as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol 2011; 137 (12): 1785-90.

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.

Shamash J, Powles T, Sarker SJ, Protheroe A, Mithal N, Mills R, Beard R, Wilson P, Tranter N, O'Brien N, McFaul S, Oliver T. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. Br J Cancer 2011; 104 (4): 620-8.

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.

Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B, Sternberg CN. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2011; 60 (2): 270-8.

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.