Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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 18. Juni 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 13
4. Verfahrensablauf ... 13
5. Beschluss ... 15
6. Anhang ... 23

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 23

B. Bewertungsverfahren ... 29

1. Bewertungsgrundlagen ... 29
2. Bewertungsentscheidung ... 29

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 29

2.2 Nutzenbewertung ... 29

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 29

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 29

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 29

2.2.4 Therapiekosten ... 29

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 30

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung ... 36

Veröffentlichungsdatum: 24. Mai 2017

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 37
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 38
5.1 Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH 38
5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 59
5.3 Stellungnahme: DGHO 73
5.4 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. 87
5.5 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH 92
5.6 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 102
5.7 Stellungnahme: Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. 108
D. Anlagen 125
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 125
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 146

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

Der Wirkstoff Enzalutamid wurde am 1. September 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. November 2014 hat Enzalutamid die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2014, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enzalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet „Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2015 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 Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] 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 (neues Anwendungsgebiet vom 28. November 2014):

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).[2]

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

oder gegebenenfalls

die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

[1] Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.
[2] Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi®), Stand: Januar 2015.

Erläuterung:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei Krankheitsprogression trotz einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

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

zu 1. Zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen sind LHRH-Analoga (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin), ein GnRH-Antagonist (Degarelix), nichtsteroidale Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid), ein steroidales Antiandrogen (Cyproteronacetat), sowie der Androgensynthese-Inhibitor Abirateronacetat.

Zur supportiven Behandlung von Tumorerkrankungen besitzen Glucocorticoide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) allgemeine Zulassungen.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in der vorliegenden Indikation ist die chirurgische Kastration zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA vom 4. Juli 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Abirateronacetat vor:

Zugelassenes Anwendungsgebiet: Zytiga® ist indiziert zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zudem liegt ein Beschluss vom 19. März 2015 zu Sipuleucel-T vor (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen). Die Zulassung von Sipuleucel-T wurde auf Antrag des Zulassungsinhabers am 6. Mai 2015 widerrufen.

Die Beschlüsse zu Abirateronacetat (Beschluss vom 29. März 2012), Cabazitaxel (Beschluss vom 29. März 2012), Enzalutamid (Beschluss vom 20. Februar 2014), Radium-223-dichlorid (Beschluss vom 19. Juni 2014) beziehen sich auf eine andere Therapiesituation (Einsatz von Chemotherapie, symptomatische Knochenmetastasen) und sind daher nicht relevant für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Enzalutamid in der vorliegenden Indikation.

zu 4. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für asymptomatische oder mild-symptomatische Patienten kommt eine Chemotherapie mit Docetaxel aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur eingeschränkt in Betracht. Für diese Patientenpopulation ist die Androgendeprivation eine geeignete Therapieoption. Die Datenlage zur Frage, ob in der vorliegenden Therapiesituation die medikamentöse Androgendeprivation unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. In den aktuellen Leitlinien wird eine Fortführung der Androgenentzugstherapie einhellig empfohlen.

Die Intensivierung der Androgendeprivation durch Hinzufügen von Antiandrogenen, die kombinierte maximale Androgenblockade, hat für nicht-steroidale Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden. Die zu erwartenden höheren Nebenwirkungen sind gegenüber der geringen Überlebensverlängerung abzuwägen.

Auch die Behandlung mit Abirateronacetat im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine zweckmäßige Therapie. Abirateronacetat ist in diesem Anwendungsgebiet bisher nur in einem relativ kurzen Zeitraum verfügbar. In Abwägung der bisherigen relativ kurzen Erfahrungen und des positiven Beschlusses vom 4. Juli 2013 für Abirateronacetat (Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen), der auf einer qualitativ guten Studie basiert, wird Abirateronacetat ebenfalls als mögliche Option für eine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

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

Angesichts der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen in den letzten 3 Jahren in der Indikation Prostatakarzinom für verschiedene Therapiesituationen und Krankheitsstadien wird der G-BA die Entwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in dieser Indikation weiter beobachten. Die Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet kann Auswirkungen auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben; dies kann auch die Behandlung von Patientengruppen mit speziellen Erkrankungsmerkmalen betreffen. Der G-BA kann gemäß 5. Kapitel § 13 der Verfahrensordnung bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gegebenenfalls eine erneute Nutzenbewertung von Enzalutamid veranlassen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, liegt für Enzalutamid ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Enzalutamid wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten PREVAIL-Studie vorgelegt.

In die PREVAIL-Studie wurden an 207 Studienzentren in Europa, Nordamerika, Australien und Asien insgesamt 1717 erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zeigte. Die eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert entweder dem Enzalutamid-Arm (N = 872; einmal täglich 160 mg Enzalutamid) oder dem Studienarm mit beobachtendem Abwarten (N = 845; einmal täglich Placebo) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem LHRH-Analogon durchgeführt, sofern keine chirurgische Kastration vorlag. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde bis zur bestätigten radiografischen Progression oder dem Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses in Verbindung mit dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie fortgesetzt, sofern keine intolerablen Nebenwirkungen auftraten.

Ko-primäre Endpunkte der PREVAIL-Studie waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden skelettbezogene Komplikationen, Schmerz, unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Die Studie wurde zur geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens am 16.09.2013 aufgrund des Erreichens der Zielkriterien hinsichtlich der Wirksamkeit vorzeitig beendet und die Verblindung der Studie am 03.12.2013 aufgehoben. Die Dauer der Studienmedikationsexposition betrug zum Datenschnitt median 16,6 Monate im Interventionsarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Patienten die zuvor Placebo erhielten, konnten ab Dezember 2013 mit Enzalutamid behandelt werden. Nach Ende der randomisierten Studienbehandlung wurden unerwünschte Ereignisse (bis 28 Tage nach Ende der Behandlung), skelettbezogene Komplikationen (laufend bis Ende der Studienteilnahme) und das Gesamtüberleben (laufend bis Ende der Studienteilnahme) nachbeobachtet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben wurde zur primären Analyse (Datenschnitt vom 16.09.2013 nach 540 Todesfällen) bei einer absoluten Differenz von median 2,2 Monaten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt (Hazard Ratio (HR): 0,71 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,60; 0,84]; p-Wert < 0,001).

Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,17) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen. Darüber hinaus lag für beide Subgrup-

pen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.

Die Ergebnisse der weiteren Datenschnitte (vom 15.01.2014 und vom 01.06.2014) bestätigen den Vorteil beim Gesamtüberleben bei Behandlung mit Enzalutamid. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lediglich zur Mortalität Ergebnisse des Datenschnittes vom 1. Juni 2014 nachgereicht. Bei der Bewertung der Ergebnisse des Datenschnitts vom Juni 2014 ist jedoch insbesondere zu berücksichtigen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits 19,8% der Patienten des Kontrollarms im Rahmen der nunmehr entblindeten Studie mit Enzalutamid behandelt wurden. Auch aufgrund der weiteren durchgeführten Folgetherapien bei einem Großteil der Patienten, sind die Ergebnisse dieses Datenschnitts in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Endpunktkategorie Mortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, da eine moderate Verlängerung des Überlebens gezeigt wurde.

Morbidität

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ setzt sich aus den Einzelkomponenten „Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zur ersten Knochenoperation“, „Zeit bis zur ersten pathologischen Knochenfraktur“, „Zeit bis zur ersten Rückenmarkkompression“ und „Zeit bis zur ersten Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ zusammen.

Sowohl für den Gesamtscore (HR: 0,72 [95%-KI: 0,61; 0,84]; $p < 0,001$), als auch für die Einzelkomponenten „Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens“ (HR: 0,69 [95%-KI: 0,57; 0,84]; $p < 0,001$) und „Zeit bis zur ersten Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ (HR: 0,45 [95%-KI: 0,25; 0,83]; $p = 0,01$) ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid. Jedoch wurde mit der Ausnahme der „Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens“ im Vergleichsarm für die Einzelkomponenten in keinem der beiden Studienarme die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis erreicht. Die Daten sind somit als unreif anzusehen und können nicht abschließend bewertet werden.

Schmerz (BPI-SF)

Schmerz wurde mittels des BPI-SF-Fragebogens (Brief Pain Inventory - Short Form) erhoben.

Da die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den nicht berücksichtigten Patienten zu den im Dossier dargestellten Auswertungszeitpunkten mehr als 15% betrug, sind keine validen Aussagen zu diesem Endpunkt aus den Studienergebnissen ableitbar.

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

Die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wird als Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunkts „schwerer Schmerz“ in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,57 [95%-KI: 0,49; 0,67]; $p < 0,001$) zugunsten von Enzalutamid.

Der Beginn einer Opiattherapie ist abhängig von institutionellen Vorgaben, dem Versorgungskontext und der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt weisen darüber hinaus aufgrund der Anwendung von in Deutschland zum Teil nicht zugelassenen Opioidanalgetika im Rahmen der Studie und aufgrund der bei schweren

Schmerzen nicht regelhaft indizierten Anwendung von Opiaten der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas ein Verzerrungspotential auf. Auch die mögliche Durchführung weiterer Maßnahmen mit Einfluss auf die Schmerz-Symptomatik, wie z.B. der Radionuklidtherapie, vermindert die Aussagekraft der Ergebnisse und schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein.

EQ-5D (Visuelle Analogskala)

In der PREVAIL-Studie wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens (European Quality of Life - 5 Dimensions) der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten erhoben.

Da die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den nicht berücksichtigten Patienten zu den im Dossier dargestellten Auswertungszeitpunkten mehr als 15% betrug, sind keine validen Aussagen aus den Studienergebnissen ableitbar. Gleiches gilt auch für die Verwertbarkeit der Ergebnisse zu den weiteren Bestandteilen des EQ-5D in der Endpunktkategorie Lebensqualität.

Radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Der ko-primäre Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem frühesten Nachweis einer radiografischen Progression nach den Kriterien von RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) und den PCWG-Leitlinien (Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim rPFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Ergebnisse zum Endpunkt rPFS werden lediglich ergänzend dargestellt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Für den Wechsel von der randomisierten Studienmedikation zu einer zytotoxischen Chemotherapie musste laut Studienprotokoll der PREVAIL-Studie eine radiografische Progression oder eine skelettbezogene Komplikation vorliegen. Skelettbezogene Komplikationen sind patientenrelevant, werden jedoch bereits über den entsprechenden Endpunkt direkt erhoben. Zur Relevanz der radiografischen Progression liegen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen vor; die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. Als Surrogatparameter für das Auftreten von Nebenwirkungen und die Verschlechterung der Lebensqualität ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ nicht validiert und somit nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Endpunkten in der Endpunktkategorie „Morbidität“ besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation. Es liegt somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid für diese Endpunktkategorie vor, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome gezeigt werden konnte. Unterstützt wird diese Einschätzung durch die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, die trotz der beschriebenen potentiellen Verzerrung eine Abschwächung krankheitsbedingter Schmerzen aufzeigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PREVAIL-Studie mit dem in der Indikation Prostatakarzinom validierten Fragebogen FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate) erhoben.

In der Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (erhoben mittels des FACT-P) herangezogen, da in dieser Auswertung die zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern (Median 16,6 Monate im Interventionsarm vs. 4,6 Monate im Vergleichsarm) adäquat berücksichtigt werden.

Hinsichtlich des Gesamtscores des FACT-P liegt für Enzalutamid ein statistisch signifikanter Vorteil vor (HR: 0,62 [95%-KI: 0,54; 0,72]; p < 0,001); die Patienten zeigten im Median im Enzalutamidarm erst 5,7 Monate später als im Vergleichsarm eine relevante Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte. Auch für alle 5 Subskalen des Fragebogens, inklusive der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala, zeigte sich eine signifikant spätere Verschlechterung um mindestens 3 Skalenpunkte bei Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse des FACT-P-Fragebogens, dass eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung mit Enzalutamid signifikant später als unter der im Vergleichsarm durchgeführten Behandlung eintritt.

Nebenwirkungen

Für die Sicherheitsendpunkte schwere unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad ≥ 3 (HR: 0,66 [95%-KI: 0,57; 0,77]; p < 0,001), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR: 0,63 [95%-KI: 0,53; 0,76]; p < 0,001) und Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (HR: 0,35 [95%-KI: 0,28; 0,44]; p < 0,001) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt, da in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse erhoben wurden.

Den positiven Ergebnissen steht ein statistisch signifikanter Nachteil von Enzalutamid hinsichtlich der nicht schwerwiegenden Nebenwirkung „Hitzewallungen“ (HR: 2,29 [95%-KI: 1,73; 3,05]; p < 0,001) gegenüber.

In Abwägung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wird für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, da eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vorliegt.

Gesamtbewertung

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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome hinsichtlich skelettbezogener Komplikationen und krankheitsbedingter Schmerzen, eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und zudem eine verzögerte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Enzalutamid je-

doch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt mit der PREVAIL-Studie nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig bewertet.

Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der PREVAIL-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere wurde die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren und geografischen Regionen hinweg nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht oder nicht ausreichend detailliert für die weiteren Endpunkte dargelegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

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 Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

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.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenangabe für Enzalutamid wird die entsprechend der Fachinformation für Xtandi® (Stand: Januar 2015) empfohlene Dosierung von einmal täglich 160 mg (4 x 40 mg) zugrunde gelegt. Die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogon soll während der Behandlung mit Enzalutamid bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Dies entspricht der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Daher wird sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem LHRH-Analogon angenommen und auf die Darstellung der Kosten für die GnRH-Antagonisten verzichtet.

Als LHRH-Agonisten wurden folgende Wirkstoffe berücksichtigt: Leuprolin, Buserelin, Goserelin und Triptorelin. Da unterschiedliche Packungsgrößen und Dosierungen vorliegen wird für die Darstellung der Therapiekosten eine Spanne angegeben.

Bei der Berechnung der Therapiekosten für die maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen wurden Bicalutamid und Flutamid berücksichtigt. Für beide Wirkstoffe bestehen jeweils Festbeträge der Stufe I.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Abirateronacetat wird die entsprechend der Fachinformation für Zytiga® (Stand: November 2014) empfohlene Dosierung von einmal täglich 1000 mg (4 x 250 mg) zugrunde gelegt. Auch bei der Behandlung mit Abirateronacetat soll die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogon während der Behandlung fortgeführt werden. Für die Begleitbehandlung mit Prednison oder Prednisolon wird die einmal tägliche Gabe von 10 mg zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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.

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und ein 10%-iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Prostatakarzinom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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 hat mit Schreiben vom 25. September 2013 eingegangen am 26. September 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. November 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 19. Dezember 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Dezember 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2015 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 9. Juni 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	5. Mai 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2015 2. Juni 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 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 21. Mai 2015 (BAnz AT 23.06.2015 B4), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid in dem Anwendungsgebiet „Xtandi® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Beschluss vom: 18. Juni 2015
In Kraft getreten am: 18. Juni 2015
BAnz AT 06.07.2015 B3

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. November 2014:

Enzalutamid
(Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).[1]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

oder gegebenenfalls

die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Erläuterung:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei Krankheitsprogression trotz einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

[1] Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi®), Stand: Januar 2015.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse der PREVAIL-Studie nach Endpunkten[2]:

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT**		**Abwartendes Vorgehen + ADT**		**Enzalutamid vs. abw. Vorgehen**
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 16.09.2013)	872	32,4 [30,1; n. e.] 241 (27,6)	845	30,2 [28,0; n. e.] 299 (35,4)	0,71 [0,60; 0,84] p < 0,001
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 15.01.2014)	872	n. e. [31,7; n. e.] 299 (34,3)	845	31,0 [28,9; n. e.] 357 (42,2)	0,73 [0,63; 0,85] k. A.
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 01.06.2014)	872	35,3 [32,2; n. e.] 368 (42,2)	845	31,3 [28,8; 34,2] 416 (49,2)	0,77 [0,67; 0,88] p = 0,0002
Morbidität					
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation					
Gesamtscore	872	31,1 [29,5; n. e.] 278 (31,9)	845	31,3 [23,9; n. e.] 309 (36,6)	0,72 [0,61; 0,84] p < 0,001
Bestrahlung des Knochens	872	n. e. [31,1; n. e.] 181 (20,8)	845	31,3 [31,3; n. e.] 208 (24,6)	0,69 [0,57; 0,84] p < 0,001
Knochenoperation	872	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	0,81 [0,35; 1,88] p = 0,63
pathologische Knochenfraktur	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (3,7)	1,00 [0,63; 1,61] p = 0,98
Rückenmarkkompression	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (4,7)	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,28
Änderung der antineoplastischen The-	872	n. e. [n. e.; n. e.]	845	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,25; 0,83] p = 0,01

[2] Ergebnisse der PREVAIL-Studie aus der IQWiG-Dossierbewertung (A14-48). Die Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16.09.2013, sofern nicht anders angegeben.

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a] p-Wert
rapie gegen Knochenschmerz		16 (1,8)		29 (3,4)	
Radiografisches progressionsfreies Überleben					
Datenschnitt vom 06.05.2012	832	n. e. [13,8; n. e.] 118 (14,2)	801	3,9 [3,7; 5,4] 321 (40,1)	0,19 [0,15; 0,23] p < 0,0001
Schmerz (BPI-SF)					
	keine verwertbaren Daten				
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie					
	872	n. e. [22,5; n. e.] 330 (37,8)	845	15,7 [12,1; 21,5] 307 (36,3)	0,57 [0,49; 0,67] p < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	keine verwertbaren Daten				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung (FACT-P)					
Gesamtscore[b]	872	11,3 [11,1; 13,9] 456 (52,3)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,62 [0,54; 0,72] p < 0,001
physisches Wohlbefinden[c]	872	8,7 [8,3; 11,1] 542 (62,2)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,75 [0,65; 0,85] p < 0,001
soziales Wohlbefinden[c]	872	24,9 [16,5; n. e.] 369 (42,3)	845	8,5 [6,0; 13,8] 316 (37,4)	0,73 [0,62; 0,86] p < 0,001
emotionales Wohlbefinden[c]	872	19,4 [16,6; 24,9] 369 (42,3)	845	11,0 [8,2; 11,4] 295 (34,9)	0,66 [0,57; 0,78] p < 0,001
funktionales Wohlbefinden[c]	872	8,5 [8,3; 11,1] 514 (58,9)	845	3,1 [2,9; 5,6] 425 (50,3)	0,71 [0,62; 0,81] p < 0,001
PCa-spezifische Subskala[c]	872	5,7 [5,6; 8,3] 565 (64,8)	845	2,8 [2,8; 3,0] 480 (56,8)	0,69 [0,60; 0,78] p < 0,001
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
	871	0,79 [0,62; 0,89]	844	0,76 [0,66; 0,89]	

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a] p-Wert
		844 (96,9)		787 (93,2)	
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	871	22,3 [19,0; 28,3] 374 (42,9)	844	13,3 [11,1; 18,2] 313 (37,1)	0,66 [0,57; 0,77] p < 0,001
SUE					
	871	n. e. [28,3; n. e.] 279 (32,0)	844	23,3 [16,1; n. e.] 226 (26,8)	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,001
Abbruch wegen UE					
	871	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (17,0)	844	n. e. [21,1; n. e.] 216 (25,6)	0,35 [0,28; 0,44] p < 0,001
Hitzewallungen					
	871	n. e. [n. e.; n. e.] 174 (20,0)	844	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (7,9)	2,29 [1,73; 3,05] p < 0,001

[a] Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen
[b] Eine Verminderung des Scores um ≥ 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen
[c] Eine Verminderung des Scores um ≥ 3 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

Verwendete Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 15 000 bis 28 800 Patienten

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 Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

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.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)[3]	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 4 x 40 mg täglich	kontinuierlich	365	365
LHRH-Analogon[4]	alle 1 - 6 Monate	kontinuierlich	2 - 12	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analogon	alle 1 - 6 Monate	kontinuierlich	2 - 12	365
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x 50 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Flutamid	kontinuierlich, 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Abirateronacetat	kontinuierlich, 4 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednison/Prednisolon	kontinuierlich, 1 x 10 mg täglich	kontinuierlich	365	365

[3] Dargestellt ist die Anzahl der Tage pro Jahr an denen eine Anwendung erfolgt.
[4] LHRH-Analoga: Leuprorelin, Buserelin, Goserelin oder Triptorelin (Histrelin ist in Deutschland außer Vertrieb und wird daher nicht berücksichtigt).

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	40	112	1 460 Tabletten
LHRH-Analogon	3,6 - 41,7	1 - 3 Fertigspritzen	2 - 12 Anwendungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation			
LHRH-Analogon	3,6 - 41,7	1 - 3 Fertigspritzen	2 - 12 Anwendungen
Maximale Androgenblockade			
Bicalutamid	50	90	365 Tabletten
Flutamid	250	84	1 095 Tabletten
Abirateronacetat	250	120	1 460 Tabletten
Prednisolon	10	100	365 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enzalutamid	4 059,30 €[5]	3 828,98 € [1,77 €[6]; 228,55 €[7]]
LHRH-Analogon	547,46 € - 838,15 €	515,99 € - 790,58 € [1,77 €[6]; 29,70 €[7] bis 45,80 €[7])
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Androgendeprivation		
LHRH-Analogon	547,46 € - 838,15 €	515,99 € -790,58 € [1,77 €[6]; 29,70 €[7] bis 45,80 €[7])
Maximale Androgenblockade		
Bicalutamid	167,30 €[8]	153,17 € [1,77 €[6]; 12,36 €[7]]

[5] Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

[6] Rabatt nach § 130 SGB V.

[7] Rabatt nach § 130a SGB V.

[8] Festbetrag.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Flutamid	37,33 €[8]	33,48 € [1,77 €[6]; 2,08 €[7]]
Abirateronacetat	4 102,13 €[5]	4 100,36 € [1,77 €[6]]
Prednisolon	17,48 €[8]	15,20 € [1,77 €[6]; 0,51 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Enzalutamid	49 913,49 €
LHRH-Analogon	1 581,16 € - 2 063,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analogon	1 581,16 € - 2 063,96 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	621,19 €
Flutamid	436,44 €
Abirateronacetat	49 887,71 €
Prednisolon	55,48 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 6. Juli 2015
BAnz AT 06.07.2015 B3

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 (neues Anwendungsgebiet)

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 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 21. Mai 2015 (BAnz AT 23.06.2015 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid in dem Anwendungsgebiet „Xtandi® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet" gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. November 2014:

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).[1]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

   Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

   oder gegebenenfalls

   die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

   oder

   Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

   Erläuterung:

   Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei Krankheitsprogression trotz einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:

   Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

[1] Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi®), Stand: Januar 2015.

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

Studienergebnisse der PREVAIL-Studie nach Endpunkten[2]:

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a] p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 16.09.2013)	872	32,4 [30,1; n. e.] 241 (27,6)	845	30,2 [28,0; n. e.] 299 (35,4)	0,71 [0,60; 0,84] p < 0,001
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 15.01.2014)	872	n. e. [31,7; n. e.] 299 (34,3)	845	31,0 [28,9; n. e.] 357 (42,2)	0,73 [0,63; 0,85] k. A.
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 01.06.2014)	872	35,3 [32,2; n. e.] 368 (42,2)	845	31,3 [28,8; 34,2] 416 (49,2)	0,77 [0,67; 0,88] p = 0,0002
Morbidität					
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation					
Gesamtscore	872	31,1 [29,5; n. e.] 278 (31,9)	845	31,3 [23,9; n. e.] 309 (36,6)	0,72 [0,61; 0,84] p < 0,001
Bestrahlung des Knochens	872	n. e. [31,1; n. e.] 181 (20,8)	845	31,3 [31,3; n. e.] 208 (24,6)	0,69 [0,57; 0,84] p < 0,001
Knochenoperation	872	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	0,81 [0,35; 1,88] p = 0,63
pathologische Knochenfraktur	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (3,7)	1,00 [0,63; 1,61] p = 0,98
Rückenmarkkompression	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (4,7)	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,28
Änderung der antineoplastischen Therapie gegen Knochenschmerz	872	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (1,8)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 29 (3,4)	0,45 [0,25; 0,83] p = 0,01
Radiografisches progressionsfreies Überleben					
Datenschnitt vom 06.05.2012	832	n. e. [13,8; n. e.] 118 (14,2)	801	3,9 [3,7; 5,4] 321 (40,1)	0,19 [0,15; 0,23] p < 0,0001
Schmerz (BPI-SF)					
	keine verwertbaren Daten				
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie					
	872	n. e. [22,5; n. e.] 330 (37,8)	845	15,7 [12,1; 21,5] 307 (36,3)	0,57 [0,49; 0,67] p < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	keine verwertbaren Daten				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung (FACT-P)					
Gesamtscore[b]	872	11,3 [11,1; 13,9] 456 (52,3)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,62 [0,54; 0,72] p < 0,001

[2] Ergebnisse der PREVAIL-Studie aus der IQWiG-Dossierbewertung (A14-48). Die Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16.09.2013, sofern nicht anders angegeben.

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][a] p-Wert
physisches Wohlbefinden[c]	872	8,7 [8,3; 11,1] 542 (62,2)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,75 [0,65; 0,85] p < 0,001
soziales Wohlbefinden[c]	872	24,9 [16,5; n. e.] 369 (42,3)	845	8,5 [6,0; 13,8] 316 (37,4)	0,73 [0,62; 0,86] p < 0,001
emotionales Wohlbefinden[c]	872	19,4 [16,6; 24,9] 369 (42,3)	845	11,0 [8,2; 11,4] 295 (34,9)	0,66 [0,57; 0,78] p < 0,001
funktionales Wohlbefinden[c]	872	8,5 [8,3; 11,1] 514 (58,9)	845	3,1 [2,9; 5,6] 425 (50,3)	0,71 [0,62; 0,81] p < 0,001
PCa-spezifische Subskala[c]	872	5,7 [5,6; 8,3] 565 (64,8)	845	2,8 [2,8; 3,0] 480 (56,8)	0,69 [0,60; 0,78] p < 0,001
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
	871	0,79 [0,62; 0,89] 844 (96,9)	844	0,76 [0,66; 0,89] 787 (93,2)	
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	871	22,3 [19,0; 28,3] 374 (42,9)	844	13,3 [11,1; 18,2] 313 (37,1)	0,66 [0,57; 0,77] p < 0,001
SUE					
	871	n. e. [28,3; n. e.] 279 (32,0)	844	23,3 [16,1; n. e.] 226 (26,8)	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,001
Abbruch wegen UE					
	871	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (17,0)	844	n. e. [21,1; n. e.] 216 (25,6)	0,35 [0,28; 0,44] p < 0,001
Hitzewallungen					
	871	n. e. [n. e.; n. e.] 174 (20,0)	844	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (7,9)	2,29 [1,73; 3,05] p < 0,001

[a] Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[b] Eine Verminderung des Scores um ≥ 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

[c] Eine Verminderung des Scores um ≥ 3 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

Verwendete Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

   ca. 15 000 bis 28 800 Patienten

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 Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

   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.

   Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

   Therapiekosten

   Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)[3]	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 4 x 40 mg täglich	kontinuierlich	365	365
LHRH-Analogon[4]	alle 1 – 6 Monate	kontinuierlich	2 – 12	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analogon	alle 1 – 6 Monate	kontinuierlich	2 – 12	365
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x 50 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Flutamid	kontinuierlich, 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Abirateronacetat	kontinuierlich, 4 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednison/Prednisolon	kontinuierlich, 1 x 10 mg täglich	kontinuierlich	365	365

   Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	40	112	1 460 Tabletten
LHRH-Analogon	3,6 – 41,7	1 – 3 Fertigspritzen	2 – 12 Anwendungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation			
LHRH-Analogon	3,6 – 41,7	1 – 3 Fertigspritzen	2 – 12 Anwendungen
Maximale Androgenblockade			
Bicalutamid	50	90	365 Tabletten
Flutamid	250	84	1 095 Tabletten
Abirateronacetat	250	120	1 460 Tabletten
Prednisolon	10	100	365 Tabletten

   Kosten:

   Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

[3] Dargestellt ist die Anzahl der Tage pro Jahr an denen eine Anwendung erfolgt.
[4] LHRH-Analoga: Leuprorelin, Buserelin, Goserelin oder Triptorelin (Histrelin ist in Deutschland außer Vertrieb und wird daher nicht berücksichtigt).

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enzalutamid	4 059,30 €[5]	3 828,98 € [1,77 €[6]; 228,55 €[7]]
LHRH-Analogon	547,46 € – 838,15 €	515,99 € – 790,58 € [1,77 €[6]; 29,70 €[7] bis 45,80 €[7])
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Androgendeprivation		
LHRH-Analogon	547,46 € – 838,15 €	515,99 € – 790,58 € [1,77 €[6]; 29,70 €[7] bis 45,80 €[7])
Maximale Androgenblockade		
Bicalutamid	167,30 €[8]	153,17 € [1,77 €[6]; 12,36 €[7]]
Flutamid	37,33 €[8]	33,48 € [1,77 €[6]; 2,08 €[7]]
Abirateronacetat	4 102,13 €[5]	4 100,36 € [1,77 €[6]]
Prednisolon	17,48 €[8]	15,20 € [1,77 €[6]; 0,51 €[7]]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Enzalutamid	49 913,49 €
LHRH-Analogon	1 581,16 € – 2 063,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analogon	1 581,16 € – 2 063,96 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	621,19 €
Flutamid	436,44 €
Abirateronacetat	49 887,71 €
Prednisolon	55,48 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

[5] Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).
[6] Rabatt nach § 130 SGB V.
[7] Rabatt nach § 130a SGB V.
[8] Festbetrag.

B. Bewertungsverfahren

1. 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 TT.Monat JJJJ auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 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:

2.2.1 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"

2.2.2 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"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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 Ärztegesellschaften 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.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet)

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Enzalutamid
- **Handelsname:** Xtandi™
- **Therapeutisches Gebiet:** Prostatakarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2015
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2015
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-146)

- Modul 1 (460.1 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-745/2014-12-18_Modul1_Enzalutamid.pdf)
- Modul 2 (181.3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-746/2014-12-18_Modul2_Enzalutamid.pdf)
- Modul 3 (1.4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-747/2014-12-18_Modul3A_Enzalutamid.pdf)
- Modul 4 (17.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-751/2014-12-18_Modul4A_Enzalutamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (369.2 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-152/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Enzalutamid_nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enzalutamid (Xtandi™):

Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation

oder gegebenenfalls

- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Stand der Information: November 2013

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 (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2015 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1.7 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2015
- Mündliche Anhörung: 11.05.2015

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 - 2015-01-01-D-146*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155.5 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit,

Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2015** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Enzalutamid - 2015-01-01-D-146*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. 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 11.05.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.05.2015 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 Juni 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- Verfahren vom 01.09.2013 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 11.05.2015 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 05.05.2015

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**[1]

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit**[1] **des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich**[1] **zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

- 1 -

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	22.04.2015
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.04.2015
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.04.2015
Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V.	13.04.2015
Janssen-Cilag GmbH	20.04.2015
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	21.04.2015
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.04.2015

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Astellas Pharma GmbH	Hr. Prof. Dr. Franzen Fr. Dr. Pfiffner Hr. Theeuwes Hr. Dr. Tuschl
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Ludwig Hr. Dr. Wille
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Dr. Vipotnik Fr. Yates
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Johannes Hr. Reckmann
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Werner

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Hr. Prof. Dr. Franzen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Pfiffner	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Theeuwes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Tuschl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Hr. Prof. Dr. Ludwig	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Dr. Wille	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Fr. Dr. Vipotnik	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Yates	ja	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Hr. Dr. Johan-nes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Reckmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Astellas Pharma GmbH

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Enzalutamid / Xtandi
Stellungnahme von	*Astellas Pharma GmbH* *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)
1) Zu Kap. 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen, die das IQWiG dem G-BA vorschlägt, ist eine sehr positive. Dennoch stellen sich in diesem Zusammenhang noch Fragen: • Ist es hinreichend begründet, sinnvoll und für die Versorgung relevant, die Gesamtpopulation in zwei Subgruppen (Alter < 75 Jahre; Alter ≥ 75 Jahre) zu unterteilen? • Wurde die Aussagewahrscheinlichkeit adäquat abgeleitet? Zunächst ist festzuhalten, dass in allen Endpunktkategorien ein Zusatznutzen anerkannt wurde. Für die Gesamtpopulation beträgt das Ausmaß in drei Endpunktkategorien ‚erheblich', bei den verbleibenden ‚beträchtlich'. Wenn man die Patienten tatsächlich in zwei Altersgruppen unterteilt, verbleibt auch in der Gruppe der < 75-Jährigen immer noch ein ‚erheblich' bei einem Morbiditätsendpunkt sowie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Aussagewahrscheinlichkeit wurde dabei vom IQWiG als ‚Anhaltspunkt' klassifiziert. Das IQWiG zieht in dieser Situation folgende Schlussfolgerung: „[…] *Aufgrund der Datenlage war zwischen einem Hinweis auf einen beträchtlichen und einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuwägen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit eines Hinweises, ergibt sich für die Patienten im Alter von < 75 Jahren insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.*" (S. 35)	Beim Endpunkt Gesamtüberleben lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,17) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das ist nicht nachvollziehbar. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind unabhängige Dimensionen, die nicht sinnvoll gegeneinander abgewogen werden können. Tatsächlich ist es so, dass sich bei einer geringen Aussagewahrscheinlichkeit (Anhaltspunkt) bei mehreren Endpunkten die Unsicherheit nicht addiert, sondern durch die Gleichgerichtetheit der Effekte für die Gesamtaussage reduziert. Insofern wäre hierbei sogar die Ableitung eines „Hinweis auf einen erheblich Zusatznutzen“ angezeigt. Dabei ist ferner zu berücksichtigen, dass das Verzerrungspotential auf Endpunktebene sowie die aus der PREVAIL-Studie maximal ableitbare Ergebnissicherheit strittig bleiben. Die Argumentation des IQWiG vermag diesbezüglich nicht zu überzeugen, zumal sie nur unzureichend begründet wird (dies wird unten in separaten Punkten ausgeführt). Insofern erscheint der Vorschlag des IQWiG hinsichtlich des Zusatznutzens bei der Altersgruppe < 75 Jahre wesentlich konservativer als er in der gegebenen Konstellation sein müsste. Einmal mehr wird deutlich, wie notwendig es wäre, dass auch für die Zusammenführung der auf Endpunktebene gefundenen Ergebnisse ein transparentes Vorgehen definiert wird, das den Vorschlag zur Gesamtaussage nachvollziehbar und auch besser vorhersagbar werden lässt. Ansonsten bleibt wie im vorliegenden Fall ein Anschein von Willkürlichkeit zurück. Das geschilderte Problem löst sich auf, wenn auf die Trennung der Gesamtpopulation in zwei Altersgruppen verzichtet wird. Dies erscheint vor allem auch sachgerechter. Zum einen gibt es nur	Darüber hinaus lag für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen Hinweis (p = 0,17) auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter für den Endpunkt Gesamtüberleben. Es ändert sich lediglich das Ausmaß des beobachteten Zusatznutzens, Signifikanz und Effektrichtung bleiben erhalten. Zum anderen zeigt sich in den anderen relevanten Endpunkten keine Effektmodifikation. Es gibt also keine weiteren Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass das Alter tatsächlich ein relevanter Effektmodifikator ist. Die vom IQWiG vorgenommene Trennung gewichtet den relativ schwachen Hinweis beim Gesamtüberleben folglich viel zu stark. Es ist nicht notwendig bzw. hinreichend begründbar, die Gesamtpopulation aufzuteilen. Dies bringt auch für den Versorgungsalltag keinerlei Erkenntnisgewinn. Unabhängig vom Alter werden alle Patienten, die mit Enzalutamid behandelt werden, vom Zusatznutzen dieser Therapie erheblich profitieren. Wenn man die Unterteilung aufgibt und das Ergebnis für die Gesamtpopulation, welches einen erheblichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben bestätigt, für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen berücksichtigt, kann diese, falls man die konservative Sichtweise des IQWiG hinsichtlich der Ergebnissicherheit übernimmt, nur „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen“ lauten. Ansonsten wäre es sogar ein Beleg.	
2) Zu Kap. 2.7.2.8.1 IQWiG-Bewertung „Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise“ Im Methodenpapier des IQWiG wird ausgeführt, dass auch bei Vorliegen von nur einer Studie ein Beleg für einen Zusatznutzen	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
abgeleitet werden kann, wenn ein Studienbericht gemäß den Richtlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) vorliegt und darüber hinaus die Studie • multizentrisch mit mindestens 10 Studienzentren durchgeführt worden ist • die beobachteten Effektschätzer einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (p < 0,001) haben • das Ergebnis innerhalb der Studie konsistent ist: Dies soll anhand von Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) gezeigt werden • und diese Auswertungen für alle relevanten Endpunkte vorliegen	
Die PREVAIL-Studie und die a priori sowie die zusätzlich a posteriori durchgeführten Subgruppenanalysen erfüllen aus Sicht von Astellas die vom IQWiG genannten vier Kriterien zur Ableitung eines Belegs aus nur einer Studie vollständig. 1. Die PREVAIL-Studie ist eine multizentrische Studie, die in 207 Studienzentren in 22 Ländern durchgeführt wurde. 2. Die Effektschätzer haben bei allen Endpunkten einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (siehe Tabelle 17 der IQWiG Nutzenbewertung) 3. Zur Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse innerhalb der Studie wurden die Subgruppenanalysen (Deutschland vs. Europa	Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der PREVAIL-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere wurde die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren und geografischen Regionen hinweg nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht oder nicht ausreichend detailliert für die weiteren Endpunkte dargelegt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Europa vs. Nicht-Europa) a posteriori durchgeführt. Zusätzlich wurden für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „rPFS“ die Forest Plots nach Ländern dargestellt. 4. Die a posteriori definierten Subgruppenanalysen wurden über alle Endpunkte hinweg durchgeführt und Ergebnisse zu Hinweisen auf oder Belegen für Interaktionen in Modul 4A vollständig dargestellt. Die a priori definierte Subgruppenanalyse zur Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt) wurde dadurch aus Sicht von Astellas redundant. Jedoch moniert das IQWiG deren Fehlen. Aus diesem Grund wurde zusätzlich die a priori definierte Subgruppe ‚Region‘ (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt) über alle Endpunkte hinweg analysiert. Die Ergebnisse werden im Zuge dieser Stellungnahme nachgereicht (Anlage 1). Sie bestätigen erneut die Konsistenz der Ergebnisse innerhalb der Studie. Nur in jeweils einer Subskala zu FACT-P und skelettbezogenen Komplikationen erscheint ein schwacher Hinweis auf eine Interaktion. Diese werden für die Konsistenzbewertung als irrelevant erachtet. Die vom IQWiG selbst in der Nutzenbewertung vorgenommene Subgruppenanalyse zur ‚Region‘ wurde nicht für alle Endpunkte vervollständigt, da sie nicht a priori definiert war und sich etwaige Effekte auch in den vorliegenden Analysen gezeigt hätten. Des Weiteren bemängelt das IQWiG die Art der Darstellung. Für den Endpunkt Gesamtüberleben seien nur ein Forest Plot und kein Interaktionstest vorgelegt worden. Das trifft zwar zu, aber die kritisierte Darstellung war nur supportiv gedacht und ist für die Ableitung eines Beleges nicht erforderlich, da dazu die vorliegen-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Subgruppenanalysen dienen. Alle vom IQWiG im Methodenpapier genannten Punkte wurden somit erfüllt und darüber hinaus werden im Methodenpapier keine Anforderungen gestellt. Allgemein lässt sich anmerken, dass die Anforderungen des IQWiG bezüglich der Erfüllung des Konsistenzkriteriums nach wie vor unklar sind und einer Spezifikation bedürfen. Aus den genannten Gründen hält Astellas die präsentierten Daten und Auswertungen weiterhin für geeignet, um aus nur einer Studie (PREVAIL), welcher übrigens auch das IQWiG nur ein geringes Verzerrungspotential bescheinigt, einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten.	
3) Zu Kap. 2.7.2.4.3 IQWiG-Bewertung „Ergebnisse“ Das IQWiG stuft die Endpunkte „radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS) und „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ als Surrogatendpunkte unklarer Validität sowie als nicht patientenrelevant ein und schließt sie deshalb aus der Bewertung aus. Astellas hält den Endpunkt rPFS jedoch sehr wohl für patientenrelevant, da es für den Patienten und seine klinische Situation einen erheblichen Unterschied macht, ob es zu einer radiographisch festgestellten Progression der Erkrankung kommt oder nicht. Dies ist oft der entscheidende Parameter, an dem der behandelnde Arzt erkennt, ob die von ihm gewählte Therapie (noch) wirksam ist oder nicht.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wenn das IQWiG meint, dass das rPFS mittels bildgebender Verfahren erhoben wird und daher nicht per se patientenrelevant ist (S. 53), scheint es davon auszugehen, dass das Ergebnis der Untersuchung dem Patienten nicht mitgeteilt wird. Das entspricht nicht der klinischen Wirklichkeit. In der Regel wird der Patient selbstverständlich sofort nach Vorliegen über den Befund informiert. Wenn ein Patient aber weiß, ob eine lebensbedrohliche Erkrankung weiter fortschreitet oder nicht, ist das sehr wohl ein für ihn hoch relevantes Ereignis, das sein Befinden unmittelbar beeinflusst. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist somit evident. Sein völliger Ausschluss aus der Bewertung wäre nicht sachgerecht, da das PFS wie gesagt einen eigenständigen Endpunkt darstellt, der im beschriebenen Zusammenhang gerade kein Surrogat für ein Fortschreiten der Erkrankung oder etwas anderes ist, sondern schlichtweg das Fortschreiten der Erkrankung selbst darstellt. Eine Validierung ist somit nicht erforderlich und die Forderung einer solchen obsolet. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) hält den Endpunkt PFS für patientenrelevant (sowohl aus Sicht des Arztes, der die Therapie zu verantworten hat, als auch aus Sicht des Patienten) und plädiert in ihrem offenen Brief an das IQWiG vom 25.03.2013 dafür, diesen Parameter für die Nutzenbewertung heranzuziehen („*Für den Tumor-Patienten ist es jedoch von wesentlicher Bedeutung, ob er unter einem voranschreitenden Tumor leidet oder ob die Tumorerkrankung unter Kontrolle ist – auch wenn dies nur zeitlich begrenzt der Fall sein mag. Für den onkologisch tätigen Arzt und*	Der ko-primäre Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem frühesten Nachweis einer radiografischen Progression nach den Kriterien von RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) und den PCWG-Leitlinien (Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim rPFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Ergebnisse zum Endpunkt rPFS werden lediglich ergänzend dargestellt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wissenschaftler ist das Progressionsfreie Überleben in vielen Fällen ein zentraler Parameter zur Dokumentation der Wirksamkeit in einer Situation, in der dem Patienten nachfolgende wirksame Therapien nicht vorenthalten werden dürfen, die wiederum glücklicherweise das Überleben der Patienten positiv beeinflussen können.“) [DGHO, 2013]. Für das rPFS hatte sich ein erheblicher Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit mindestens ‚Hinweis‘) von Enzalutamid gezeigt. Dieses Ergebnis ist aus den genannten Gründen für die Nutzenbewertung heranzuziehen und für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu berücksichtigen. Gleiches gilt auch für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“. Es ist für den Patienten ein hoch dramatisches Ereignis, wenn er erfährt, dass seine bisherige Therapie nicht mehr ausreichend wirksam ist und nun eine für ihn belastende und mit Nebenwirkungen einhergehende Chemotherapie begonnen werden muss. Aus diesem Grund hält Astellas diesen Endpunkt als sehr patientenrelevant und plädiert eindrücklich dafür, diesen auch in der Bewertung des Zusatznutzens mit heranzuziehen. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist kein Surrogatparameter für Nebenwirkungen und Lebensqualität. Dies würde voraussetzen, dass die Chemotherapie-relevanten Nebenwirkungen und auch die Einbußen in der Lebensqualität durch die Chemotherapie hätten erhoben werden müssen. Da aber zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	Für den Wechsel von der randomisierten Studienmedikation zu einer zytotoxischen Chemotherapie musste laut Studienprotokoll der PREVAIL-Studie eine radiografische Progression oder eine skelettbezogene Komplikation vorliegen. Skelettbezogene Komplikationen sind patientenrelevant, werden jedoch bereits über den entsprechenden Endpunkt direkt erhoben. Zur Relevanz der radiografischen Progression liegen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen vor; die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. Als Surrogatparameter für das Auftreten von Nebenwirkungen und die Verschlechterung der Lebensqualität ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ nicht validiert und somit nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die randomisierte Studienbehandlung nicht mehr gegeben wurde und keine Beobachtung dazu mehr erfolgte, liegen demensprechend keine Daten vor. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist somit ein eigenständiger Parameter, der weder mit den Nebenwirkungen noch mit den Lebensqualitätsdaten, die in der PREVAIL-Studie erhoben wurde, korreliert. Auch für diesen Endpunkt hatte sich ein erheblicher Zusatznutzen (Wahrscheinlichkeit mindestens ‚Hinweis‘) von Enzalutamid gezeigt.	
4) Zu Kap. 2.4.2 Verzerrungspotenzial Das IQWiG weicht in der Einstufung des Verzerrungspotentials in einigen Endpunkten von der von Astellas vorgenommenen Einschätzung ab. *„Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3), SUE, Abbruch wegen UE und Hitzewallungen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.“* (S. 20) Beim Endpunkt „Abbruch wegen UE“ kommt das IQWiG final zum Schluss, dass es sich hierbei um einen niedrig-verzerrten Endpunkt handle, da Enzalutamid trotz einer längeren Beobachtungszeit weniger Ereignisse hatte. Astellas vertritt die Meinung, dass auch die Sicherheitsendpunkte „schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3)“ und „SUE“ final aufgrund der durch Astellas gelieferten Auswertungen als niedrig verzerrt zu betrachten sind. Die Einstufung eines hohen Verzerrungspotentials begründet das IQWiG mit den deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zwischen Enzalutamid und Plazebo. Diese Problematik war Astellas bei der Erstellung des Nutzendossiers durchaus präsent und es wurde ihr auf vielfältige Weise begegnet. Die von Astellas für jeden Sicherheitsendpunkt durchgeführten Überlebenszeitanalysen wurden vom IQWiG als die einzig relevanten Auswertungen in die Nutzenbewertung einbezogen. Wie das IQWiG selbst bestätigt, wurde von Astellas ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei Ereignisdaten zu berücksichtigen, angewendet. Zusätzlich wurden für jeden Sicherheitsendpunkt, analog zum Vorgehen des IQWiG in der Nutzenbewertung A13-06, Auswertungen zum Anteil der Patienten, die innerhalb von 90 Tagen (3 Monaten) ein Ereignis erlitten hatten, präsentiert. Diese Art der Analyse wurde vom IQWiG in genannter Nutzenbewertung A13-06 als niedrig verzerrt bewertet, da *„für diese Auswertung das Problem der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht vorliegt“* (S. 17). Auch wurden für alle Sicherheitsendpunkte die Auswertungen zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis innerhalb der ersten 180 Tage präsentiert. Diese Auswertungen bestätigen den geringeren Schaden mit einem maximal erheblichen Ausmaß. Ebenfalls wurde von Astellas die vom IQWiG in der Nutzenbewertung A13-06 angewandte Methodik der Berechnung der Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro 100 Patientenjahren (auf Basis der Zeit bis zu einem Ereignis) herangezogen und für alle	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Endpunkte berechnet. Somit wurde einer Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten aus Sicht von Astellas anhand statistischer Verfahren ausreichend Rechnung getragen. Insgesamt erscheint durch die Konsistenz der Ergebnisse über alle Verfahren hinweg eine Herabstufung der Ergebnissicherheit des Zusatznutzens bei den Sicherheitsendpunkten nicht sachgerecht und notwendig. Astellas plädiert dafür, die zusätzlich vorgenommenen Auswertungen der Patientenanteile mit mindestens einem Ereignis innerhalb der ersten 90 und 180 Tage in die Schadensbewertung einzubeziehen und das Verzerrungspotential dieser Endpunkte als niedrig einzustufen. Die Ergebnisse der zusätzlichen Auswertungen ergeben für den Endpunkt „SUEs“ (Auswertung 1-90 Tage) sogar einen geringeren Schaden erheblichen Ausmaßes.	
5) Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) Das IQWiG hat zusätzlich zu den im Dossier vorgelegten Auswertungen die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Gesamtscore und 5 Subskalen) analysiert. Dabei wurde ein Effekt aufgedeckt, der ansonsten übersehen worden wäre. Astellas begrüßt dieses konstruktive Vorgehen ausdrücklich.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6) Zusatznutzen auch durch Gewährung eines verlängerten Unterlagenschutzes belegt Obwohl es aufgrund der positiven Bewertung des IQWiG außer Frage stehen dürfte, dass auch der G-BA in seiner Beschlussfassung einen Zusatznutzen von Enzalutamid anerkennen wird, möchten wir der Vollständigkeit halber auf eine Besonderheit dieser Nutzenbewertung hinweisen. Die zuständige Zulassungsbehörde (European Medicines Agency (EMA)) hat bereits eine Feststellung zu einem bestehenden Zusatznutzen getroffen. *"Furthermore, the CHMP reviewed the data submitted by the MAH, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing therapies."* (S. 92) [EMA, 2014] Daraufhin wurde mit der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes der auf dem Unterlagenschutz basierende Vermarktungsschutz von Xtandi von 10 auf 11 Jahre verlängert [European Commission, 2014]. Die Verlängerung des Vermarktungsschutzes durch die europäische Kommission erkennt damit zugleich auch einen Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen für das neue Anwendungsgebiet an.	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7) Zusammenfassung Obwohl das Ergebnis der Dossierbewertung des IQWiG bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen bereits sehr positiv ist, müsste es nachjustiert werden. Eine Unterteilung der Gesamtpopulation in zwei Altersgruppen erscheint nicht notwendig, da die Datenlage auch eine einheitliche Aussage für die Gesamtpopulation zulässt und der vermutete Effektmodifikator Alter beim Endpunkt Gesamtüberlegen die vorgenommene Subgruppenbildung wie unter 1) ausgeführt nicht hinreichend begründet. Ferner gibt es aber noch weitere Endpunkte (rPFS, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie), die patientenrelevant sind und folglich in die Nutzenbewertung einzubeziehen wären. In beiden zeigt sich ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Doch schon allein durch die Endpunkte, die das IQWiG berücksichtigt, ergibt sich bei der vorliegenden frühen Nutzenbewertung die besondere Konstellation, dass ein Zusatznutzen in allen Endpunktkategorien nachgewiesen wurde. Bis auf die Endpunktkategorie Nebenwirkungen wurde mindestens einem Endpunkt pro Kategorie das Ausmaß ‚erheblich' zugewiesen. Aber gerade bei den Nebenwirkungen ist im vorliegenden Fall auch ein beträchtlicher Zusatznutzen sehr außergewöhnlich, da er sich zugunsten eines Verums im Vergleich zu Plazebo zeigt. Den Ausführungen des IQWiG zur Ergebnissicherheit bei einzelnen Endpunkten ist entgegen zu halten, dass durch die Vielzahl der Endpunkte mit anerkanntem Zusatznutzen die Wahrschein-	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
lichkeit seines Vorhandenseins in der Gesamtschau mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Viele „kleine Unsicherheiten“ addieren sich hier nicht zu einer größeren Unsicherheit, sondern ermöglichen eine Gesamtaussage mit hoher Ergebnissicherheit. Selbst wenn man die Auffassung des IQWiG teilen würde, dass sich aus der PREVAIL-Studie allein kein Beleg ableiten lässt, stellt sich die Frage, ob nicht doch aufgrund der vielen Hinweise und Anhaltspunkte die bestmögliche Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ‚Beleg‘ lauten müsste. Dafür spräche auch, dass der PREVAIL-Studie insgesamt nur ein geringes Verzerrungspotential bescheinigt wurde. Astellas hofft, dass auch der G-BA bei seiner Beschlussfassung der beschriebenen, außergewöhnlichen Evidenzlage Rechnung tragen und einen ‚Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen‘ für die Gesamtpopulation anerkennen wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>S. 34</td><td>Anmerkung: --

Vorgeschlagene Änderung:
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zum abwartenden Vorgehen + ADT
<table>
<tr><th>Positive Effekte</th><th>Negative Effekte</th></tr>
<tr><td>Mortalität
▪ Gesamtüberleben
o ~~Alter (< 75 Jahre) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering~~
o ~~Alter (≥ 75 Jahre) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich~~
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</td><td></td></tr>
<tr><td>Positive Effekte</td><td>Negative Effekte</td></tr>
</table></td><td>Siehe Kommentare zu 1) bis 3)</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ skelettbezogene Komplikationen ~~Hinweis auf~~ Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie ~~Anhaltspunkt für~~ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Radiografisch progressionsfreies Überleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich		
	gesundheitsbezogene Lebensqualität: ▪ FACT-P ~~Anhaltspunkt für~~ Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich		
	Positive Effekte	**Negative Effekte**	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) ~~Anhaltspunkt~~ Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ SUE ~~Anhaltspunkt~~ Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: ~~beträchtlich~~ erheblich	
	nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UE ~~Hinweis auf~~ Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Hitzewallungen ~~Anhaltspunkt für~~ Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	
	ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36	Anmerkung: -- Vorgeschlagene Änderung: **Tabelle 19:** Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	

Anwendungsgebiet	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**	**Subgruppe**	**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	▪ **das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation** oder gegebenenfalls ▪ die kombinierte, maximale Androgenblock-ade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)	~~Alter < 75 Jahre~~	~~Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen~~
		~~Alter ≥ 75 Jahre~~	~~Hinweis auf~~ Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder ▪ Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendepri-vation a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Anlagenverzeichnis

1. Ergebnisse der Auswertungen zur a priori definierten Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). (2013) Öffentliche Antwort der DGHO auf den offenen Brief des IQWIG vom 21.3.2013: Zur Pressemitteilung der DGHO anlässlich der DGHO Frühjahrstagung vom 7./8. März 2013 [online]. Stand: 25.03.2013. URL: http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/130325_Antwort-Vorstand-DGHO-an-IQWiG-wg-Offenen-Brief.pdf [Zugriff: 13.04.2015].
2. European Medicines Agency (EMA). (2014) Xtandi Assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008. Stand: 23.10.2014.
3. European Commission. (2014) Commission implementing decision of 28.11.2014 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2013)4019(final) for “Xtandi - enzalutamide”, a medicinal product for human use. Stand: 28.11.2014.

5.2 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. April 2015
Stellungnahme zu	Enzalutamid, Nr. 291, A14-48, Version 1.0, 30.03.2015
Stellungnahme von	*Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Das Prostatakarzinom ist beim Mann die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache. Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland ist in den letzten Jahren stetig gestiegen und lag 2010 bei etwa 65.800 (1). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit 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 diagnostiziert (1). Für Patienten mit metastasierter Erkrankung, aber ohne Symptome wurde etwa bis zum Jahr 2013 auch abwartendes Verhalten unter Beibehaltung der Androgendeprivationstherapie (ADT) geduldet, da es sich um eine palliative Indikation handelt (2;3). In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie von 2009 wird das Vorgehen folgendermaßen beschrieben: „Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. (…) Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann eine Chemotherapie angeboten werden bei raschem PSA-Anstieg (PSAD < 3 Monate), Progression in der Bildgebung [oder] PSA-Anstieg und Therapiewunsch.“ (3). Seitdem gibt es allerdings neuere Medikamente wie Abirateron oder Enzalutamid, die in dieser Indikation eingesetzt werden können. Enzalutamid kann mit der Indikationserweiterung auch zur Behandlung	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT eingesetzt werden, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (4). Weitere in dieser Indikation zugelassene Therapien sind u. a. Abirateron (in Kombination mit Prednison), Bicalutamid und Flutamid (2;3;5).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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 Dossierbewertung Seite 3	**<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u>** Der G-BA hat folgende Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt: 1. das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder 2. die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder 3. Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in der vorliegenden Indikation ist aus heutiger medizinischer Sicht in erster Linie die dritte Option – ein direkter Vergleich zwischen Abirateron und Enzalutamid – relevant. Die Notwendigkeit eines solchen Vergleichs hatte die AkdÄ bereits in ihrer Stellungnahme zu Enzalutamid im Jahr 2013 hervorgehoben (6). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat sich für die erste Option entschieden: das abwartende Vorgehen unter Beibehal-	Angesichts der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen in den letzten 3 Jahren in der Indikation Prostatakarzinom für verschiedene Therapiesituationen und Krankheitsstadien wird der G-BA die Entwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in dieser Indikation weiter beobachten. Die Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet kann Auswirkungen auf

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	tung der bestehenden konventionellen medikamentösen ADT. Für diese Option kann zur frühen Nutzenbewertung von Enzalutamid nur die zulassungsrelevante, placebokontrollierte Phase-III-Studie PREVAIL (s. u.) herangezogen werden. Diese Studie hat mit der Patientenrekrutierung bereits im September 2010 begonnen (7). Somit erscheint aus damaliger Sicht die Wahl des Komparators (Placebo) akzeptabel. Der Einsatz eines nichtsteroidalen Antiandrogens (z. B. wie Bicalutamid) zusätzlich zum GnRH-Agonisten („Option 2“ der vom G-BA festgelegten ZVT) wäre aber aus Sicht der AkdÄ eine sinnvolle Vergleichstherapie für die Patienten gewesen, deren Erkrankung unter einer solchen „totalen Androgenblockade“ noch nicht progredient war. Leider finden sich weder in der Originalpublikation zur PREVAIL-Studie (7), noch im eingereichten Dossier des pU genaue Angaben über den Anteil dieser Patienten. Eine Therapie mit Flutamid oder Bicalutamid in den Wochen vor Studieneintritt war sogar ein Ausschlusskriterium für die PREVAIL-Studie (7). Nach den Empfehlungen aktueller Leitlinien (ESMO (2), NCCN (5)) und auch aus heutiger Sicht entspricht ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen medikamentösen ADT nicht mehr dem gültigen medizinischem Standard bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten mit mCRPC. Nach Versagen der ADT sind z. B. mit Abirateron (8) neue Therapien verfügbar, die mittlerweile auch in Leitlinien empfohlen werden.	die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben; dies kann auch die Behandlung von Patientengruppen mit speziellen Erkrankungsmerkmalen betreffen. Der G-BA kann gemäß 5. Kapitel § 13 der Verfahrensordnung bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gegebenenfalls eine erneute Nutzenbewertung von Enzalutamid veranlassen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	Die vom G-BA als ZVT vorgesehenen Optionen sind für die AkdÄ aus verfahrenstechnischer Sicht zwar nachvollziehbar (u. a. länger zurückliegende Beratung des pU zur ZVT; Bindungswirkung an zuvor akzeptierte ZVT gemäß § 6 Absatz 3 der AM-NutzenV). Wünschenswert gewesen wäre jedoch zumindest ein adjustierter indirekter Vergleich von Enzalutamid mit Abirateron in der hier zu bewertenden Indikation – der aufgrund der vorhandenen Studien auch möglich gewesen wäre.	
IQWiG Dossierbewertung Seite 3, 4	**<u>Eingeschlossene Studie</u>** Es wurde nur eine Studie in das Verfahren eingeschlossen, nämlich die von den pU Medivation und Astellas Pharma gesponserte multinationale (teilnehmende Zentren n = 207), doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie PREVAIL (7). In die Studie wurden chemotherapienaive, erwachsene Patienten mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf (basierend auf dem Fragebogen Brief Pain Inventory Short Form (7)) nach Versagen der ADT eingeschlossen. Es wurden 1717 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 872 Patienten in den Enzalutamid-Arm und 845 Patienten in den Placebo-Arm. Die Patienten im Enzalutamid-Arm erhielten einmal täglich 160 mg Enzalutamid und die Patienten im Placebo-Arm einmal täglich Placebo. In beiden Behandlungsarmen musste die konventionelle	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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 Dossierbewertung Seite 5-7, 19-20, 32	medikamentöse ADT fortgeführt werden. Das mediane Alter der Patienten betrug 72 Jahre im Enzalutamid- und 71 Jahre im Placebo-Arm. Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0–1, also in gutem Allgemeinzustand, eingeschlossen. Koprimäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiologisch gesicherte progressionsfreie Überleben (rPFS) (9). Eine zuvor geplante Zwischenanalyse ergab für beide koprimäre Endpunkte statistisch signifikant bessere Ergebnisse für Enzalutamid im Vergleich zu Placebo. Vor allem aufgrund der Daten zum Gesamtüberleben wurde auf Anraten des DSMB (Data and Safety Monitoring Board) die Studie vorzeitig entblindet, um ein Crossover zu ermöglichen. Nach Angaben des pU (Astellas Pharma) in einer aktuellen Pressemitteilung vom 01.04.2015 soll in der aktuellen Analyse der Überlebensvorteil zugunsten von Enzalutamid gegenüber Placebo inzwischen vier Monate betragen; eine Publikation dieser Ergebnisse steht jedoch noch aus (10). In den Subgruppenanalysen ergab sich gemäß Dossierbewertung durch das IQWiG ein Hinweis auf einen stärkeren Effekt auf das Gesamtüberleben bei Patienten ≥ 75 Jahren. Bei Patienten ≥ 75 Jahren sieht das IQWiG deshalb einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, bei Patienten < 75 Jahren nur einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	Für die weiteren vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte – „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ (vom IQWiG zur Operationalisierung des schweren Schmerzens bei diesen Patienten verwendet), „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (allerdings nur explorativer Endpunkt) und Nebenwirkungen – ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid, mit Ausnahme der „Zeit bis zur ersten Hitzewallung“. Diese war für Patienten im Enzalutamid-Arm statistisch signifikant kürzer als im Placebo-Arm. Auffällig ist die Inkongruenz der in unterschiedlichen Quellen beschriebenen Endpunkte der Studie, z. B. wird der in der Originalpublikation definierte Endpunkt „best overall soft tissue response“ (7) nicht im Dossier erwähnt, während der in diesem Verfahren bewertete Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ nicht in der Originalpublikation definiert wird (7). Das IQWiG hat für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dieser Einschätzung folgt die AkdÄ. Die genannten Ergebnisse der PREVAIL-Studie belegen somit insgesamt einen patientenrelevanten Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo, sowohl hinsichtlich Mortalität und Morbidität	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	als auch hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität.	
	Weitere Anmerkungen Problematisch, besonders beim Einsatz von Enzalutamid bei älteren, multimorbiden Patienten sind die vielfältigen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen von Enzalutamid u. a. aufgrund von Induktion bzw. Inhibition von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, P-gp, MRP2, BCRP, OATP1B1, UGT1A1, die aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid von 5,8 Tagen für einen Monat oder länger anhalten können (11). Unter Behandlung des mCRPC mit Enzalutamid wurden bereits Mutationen im Androgenrezeptor identifiziert, die Resistenz gegenüber Enzalutamid vermitteln (12–14), und auch Kreuzresistenzen zwischen Abirateron und Enzalutamid beschrieben (14–16). In einer Studie (Untersuchung von 68 Tumorproben von 60 Patienten mit Prostatakarzinom im Xenograft-Modell) wurde bei bis zu 25 % der Patienten kein Androgenrezeptor auf den Tumorzellen nachgewiesen (17). Bei diesen Tumoren fanden sich vom Androgenrezeptor unabhängige Profilerationsmechanismen, wie z. B. eine Aktivierung des Mitose-Gens UBE2C. Patienten, deren Prostatakarzinome diese molekularen Merkmale aufweisen, werden auf eine Therapie mit Enzalutamid vermutlich nicht oder nur unzureichend ansprechen (18;19). Dies könnte beispielweise in der PREVAIL-Studie bei 9 % der Patienten der Fall gewesen sein,	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	welche als bestes Ansprechen lediglich einen Abfall des PSA-Wertes hatten (13). Die zuvor genannten, Resistenz gegenüber Enzalutamid vermittelnden Mutationen könnten in Zukunft als Biomarker dienen (18;19), um – analog zum Vorgehen bei anderen Krebserkrankungen – „Poor-“ oder „Non-Responder“ auf Enzalutamid bereits vor Therapiebeginn zu identifizieren (13;20). Weiterhin scheinen Therapiesequenz und -zeitpunkt einen Einfluss auf die Entwicklung von Resistenzen und Kreuzresistenzen zu haben (13;16;21). Deswegen ist es von großer Bedeutung, die optimale Sequenz und den Stellenwert der verfügbaren Therapien durch Vergleich miteinander zu ermitteln (14). Dies kann nur durch aktiv kontrollierte Vergleichsstudien geschehen.	
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid durch das IQWiG basiert auf den vorliegenden Daten der PREVAIL-Studie, vor allem zur Verbesserung des Gesamtüberlebens, zur Verzögerung des Auftretens von Skelettkomplikationen, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen. Dementsprechend hat das IQWiG für Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT bei Patienten < 75 Jahren einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen und bei Patienten	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	≥ 75 Jahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt. Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung grundsätzlich zu. Sie teilt aber nicht die Auffassung des IQWiG, dass die Subgruppenanalyse nach Alter in die Bewertung eingehen sollte. Die Unterscheidung der Subgruppen ist statistisch nicht signifikant. Zudem wurde hier nur eine von vielen möglichen Unterscheidungen nach Subgruppen ausgewählt. Das Ergebnis des Interaktionstests (p = 0,17) sollte eher als schwacher Beleg für einen möglichen Effekt angesehen werden, so dass ein Einfluss des Alters mit Vorsicht interpretiert werden muss. Die möglicherweise unterschiedliche Wirksamkeit für ältere und jüngere Patienten kann lediglich als Hinweis auf einen möglichen Vorteil bei Patienten ≥ 75 Jahren gewertet werden. Für die Gesamtpopulation der in der PREVAIL-Studie behandelten Patienten mit mCRPC liegt demnach aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid vor.	Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,17) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen. Darüber hinaus lag für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.
	Fazit Grundsätzlich sieht auch die AkdÄ einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der vom pU gewählten ZVT. Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden neuen medikamentösen Therapieoptionen (5;22) zur Behandlung	Siehe Anmerkungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

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)
	des mCRPC muss jedoch der aktuelle therapeutische Stellenwert von Enzalutamid rasch in vergleichenden Studien – mit den derzeit hierfür geeigneten medikamentösen Therapiealternativen als aktiven Komparatoren – untersucht werden (23). So wäre beispielsweise nach Versagen der ADT für Patienten mit mCRPC, die asymptomatisch sind oder nur einen mild symptomatischen Verlauf aufweisen, vor allem ein direkter Vergleich von Enzalutamid mit Abirateron notwendig. Offene Fragen, beispielsweise zu geeigneten Wirkstoffkombinationen, optimaler Sequenz und Biomarkern, die Patientensubgruppen mit gutem Ansprechen auf Enzalutamid identifizieren, können nur in weiteren kontrollierten Studien beantwortet werden (14;16;23–25). Die AkdÄ empfiehlt deshalb eine Befristung der Entscheidung zur frühen Nutzenbewertung von Enzalutamid in der oben genannten Indikation auf drei Jahre, um dann anhand vergleichender klinischer Studien („head-to-head“) den Zusatznutzen von Enzalutamid erneut bewerten zu können.	

Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe; Berlin: Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013.

2. Horwich A, Parker C, de RT, Kataja V: Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi106-vi114.

3. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.00. Düsseldorf, Stand: September 2009.

4. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Xtandi 40 mg Weichkapseln". Stand: Januar 2015.

5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Prostate Cancer: http://www.nccn.org/index.asp. Fort Washington, Version 1.2015, Stand. 2015.

6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Enzalutamid, Nr. 198, A13-33, Version 1.0, 28.11.2013. Berlin, Stand: 20. Dezember 2013.

7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-433.

8. National Institute for Health Research: Horizon Scanning Centre: Enzalutamide for chemotherapy naive castration-resistant prostate cancer: http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/enzalutamide-for-chemotherapy-naive-castration-res/. NIHR HSC ID: 7363. Birmingham, September 2012.

9. European Medicines Agency (EMA): Xtandi® - Enzalutamid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002639/WC500180617.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008, Doc.Ref.: EMA/CHMP/607459/2014. London, 23. Oktober 2015.

10. Astellas Pharma Europe B.V.: Pressemitteilung: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom - PREVAIL-Studie: Robuster Überlebensvorteil unter Enzalutamid in der OS-Update-Analyse. München, Stand: April 2015.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Xtandi® (Enzalutamid). Neue Arzneimittel 2013-15 vom 29. November 2013.

12. Korpal M, Korn JM, Gao X, Rakiec DP, Ruddy DA, Doshi S et al.: An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). Cancer Discov 2013; 3: 1030-1043.

13. Maughan BL, Antonarakis ES: Enzalutamide in chemo-naive castration-resistant prostate cancer: effective for most but not for all. Asian J Androl 2014; 16: 807-808.

14. Zhang T, Zhu J, George DJ, Armstrong AJ: Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Expert Opin Pharmacother 2015; 16: 473-485.

15. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T et al.: Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. Eur Urol 2014; 65: 30-36.

16. Aragon-Ching JB: Further analysis of PREVAIL: enzalutamide use in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Asian J Androl 2014; 16: 803-804.

17. Tzelepi V, Zhang J, Lu JF, Kleb B, Wu G, Wan X et al.: Modeling a lethal prostate cancer variant with small-cell carcinoma features. Clin Cancer Res 2012; 18: 666-677.

18. Nelson PS: Targeting the androgen receptor in prostate cancer--a resilient foe. N Engl J Med 2014; 371: 1067-1069.

19. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC et al.: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N Engl J Med 2014; 371: 1028-1038.

20. Vogelzang NJ: Enzalutamide--a major advance in the treatment of metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2012; 367: 1256-1257.

21. Froehner M, Wirth MP: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 1755.

22. Horwich A, Hugosson J, de RT, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V: Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol 2013; 24: 1141-1162.

23. Althaus A, Kibel A: Words of wisdom. Re: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. Eur Urol 2015; 67: 174.

24. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - 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. Wien, Stand: Mai 2013.

25. Chow K, Murphy DG: Word of wisdom. Re: enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. Eur Urol 2014; 66: 785-786.

5.3 Stellungnahme: DGHO

Datum	22. April 2015
Stellungnahme zu	Enzalutamid, neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	*DGHO*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid (Xtandi®) ist die zweite Nutzenbewertung dieses Arzneimittels, jetzt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Enzalutamid den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht berechnet für Patienten <75 Jahre den Hinweis auf einen beträchtlichen, für Patienten ≥75 Jahre den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind: • Enzalutamid ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf. • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht dem Stand des Wissens und dem Praxis. Bei Indikation zu einem Behandlungswechsel ist Abirateron die zweckmäßige Vergleichstherapie. • In den relevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben und zur Morbidität einschl. der Lebensqualität ist Enzalutamid dem Placebo-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Der Hazard Ratio von 0,19 beim progressionsfreien Überleben ist beeindruckend und wird in Studien zu neuen Arzneimitteln in der Onkologie nur selten erreicht. • Zusätzliche Subgruppenanalysen (jüngere vs ältere Patienten) entbehren einer belastbaren medizinischen Rationale. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Enzalutamid niedrig. Die Nebenwirkun-	

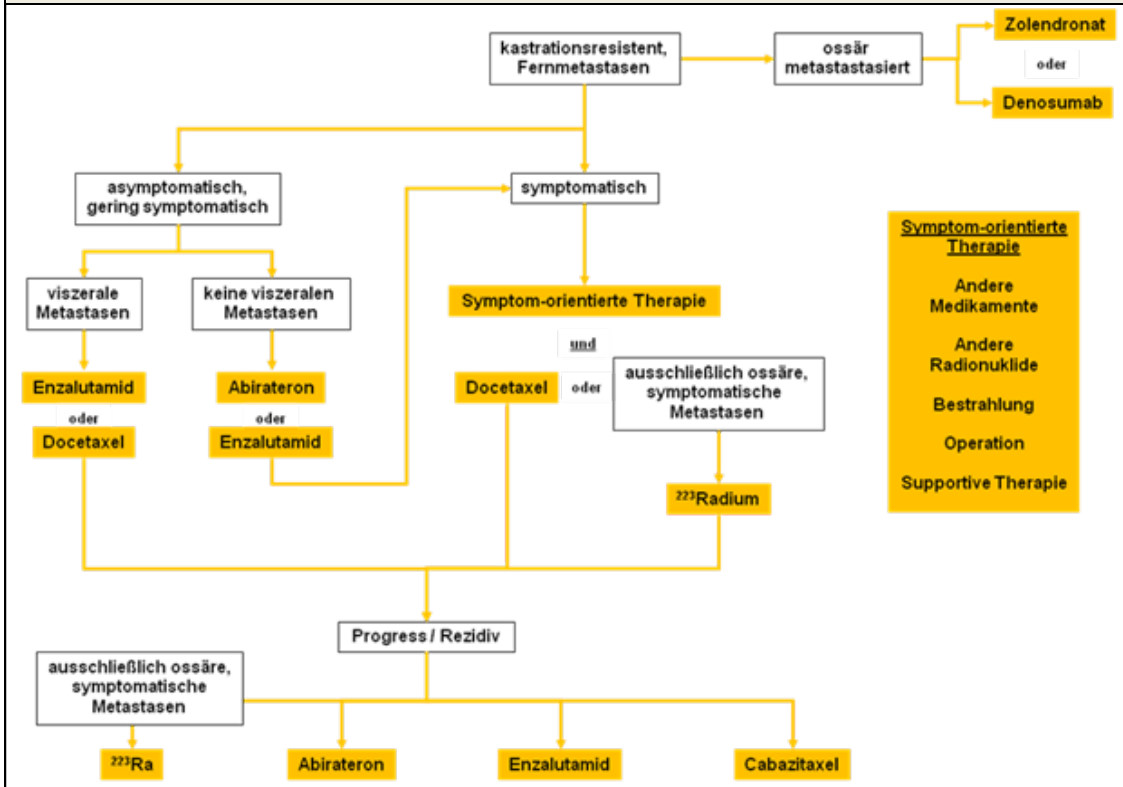
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gen sind reversibel. Enzalutamid ist eine weitere, hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption bei dieser Patientengruppe.	
2. Einleitung Prostatakrebs ist in Deutschland der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 74.100 geschätzt [1]. Prostatakrebs macht 26,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Die Zahl der Neuerkrankten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Auch die altersadaptierte Inzidenz stieg über etwa 2 Jahrzehnte, ist aber seit 2003 stabil. Ähnliche Tendenzen werden in anderen industrialisierten Ländern beobachtet. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom beträgt 93%. Die Mortalität ist seit der Mitte der 1990er kontinuierlich gesunken. 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 Kastrationsresistenz geprägt wurde. 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. Neuere Ergebnisse zeigten u. a., dass auch bei sog. Kastrationsresistenz die Möglichkeit einer Beeinflussbarkeit der Tumorzellen durch antihormonelle Therapie besteht.	
3. Stand des Wissens	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. Die Differenzialtherapie orientiert sich an der Ausbreitung, der Symptomatik, der Progression und am Allgemeinzustand. Ein Algorithmus für die Behandlung von Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt. ***Abbildung 1: Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms***	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	
Bei progredienter Erkrankung unter laufender Androgensuppression, aber keiner Indikation für eine Chemotherapie mit Docetaxel, bestehen die folgenden [2, 3, 4] systemischen Optio-	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie: ▪ Abirateron ▪ Enzalutamid ▪ Sipuleucel-T Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst	

Tabelle 1: Systemische Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Erkrankung

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	PSA-RR[2]	PFÜ[4] (HR[3])	ÜL[5] (HR[3])
Kantoff, 2010 [3]	Placebo	Sipuleucel-T	512	0 vs <1[6] n. s.	3,6 vs 3,7 n. s.[7]	21,7 vs 25,8 p = 0,03
Ryan, 2011 [4]	Placebo	Abirateron	1088	24 vs 62 p < 0,001	8,3 vs 16,5 0,53[8] p < 0,001	27,2 vs n. e.[9] 0,75 p < 0,01

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beer, 2014 [5]	**Placebo**	**Enzalutamid**	**1199**	**3 vs 78** **p < 0,001**	**3,9 vs n. e.** **0,19** **p < 0,0001**	**30,2 vs 32,4** **0,71** **p < 0,0001**	

[1] N - Anzahl Patienten; [2] PSA-RR – PSA-Ansprechrate in %, hier biochemische Remission mit Rückgang des PSA ≥50% des Ausgangswertes; [3] PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; [4] HR - Hazard Ratio; [5] ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [6] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; [7] n. s. – nicht signifikant; [8] **Hazard Ratio für Neue Therapie**; [9] n. e. – Median nicht erreicht;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie** Der G-BA hat die Fortführung der Androgensuppression als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation wider. Dort geht es weniger darum, ob zusätzlich Enzalutamid gegeben wird, sondern eher darum, ob es als erstes der möglichen Medikamente bzw. in welcher Sequenz es eingesetzt wird. Orientiert an der klinischen Praxis ist Abirateron die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine weitere, zugelassene Alternative war Sipuleucel-T. Nach der Marktrücknahme von Provenge® entfällt der Vergleich.	Auch die Behandlung mit Abirateronacetat im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine zweckmäßige Therapie. Abirateronacetat ist in diesem Anwendungsgebiet bisher nur in einem relativ kurzen Zeitraum verfügbar. In Abwägung der bisherigen relativ kurzen Erfahrungen und des positiven Beschlusses vom 4. Juli 2013 für Abirateronacetat (Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen), der auf einer qualitativ guten Studie basiert, wird Abirateronacetat ebenfalls als mögliche Option für eine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Angesichts der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen in den letzten 3 Jahren in der Indikation Prostatakarzinom für verschiedene Therapiesituationen und Krankheitsstadien wird der G-BA die Entwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in dieser Indikation weiter beobachten. Die Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse im

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Anwendungsgebiet kann Auswirkungen auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben; dies kann auch die Behandlung von Patientengruppen mit speziellen Erkrankungsmerkmalen betreffen. Der G-BA kann gemäß 5. Kapitel § 13 der Verfahrensordnung bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gegebenenfalls eine erneute Nutzenbewertung von Enzalutamid veranlassen.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PREVAIL, eine randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Studie mit 1717 Patienten. Sie wurde in Europa, USA, Asien und Australien durchgeführt. In Deutschland wurden 83 Patienten eingeschlossen. Die Studienbedingungen sind auf die Behandlungssituation in Deutschland übertragbar. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].	
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Enzalutamid führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2,2 Monate. Crossover war erst nach der Interimanalyse zugelassen. Angaben über die Zahl der spä-	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	teren Crossover-Patienten fehlen. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist bei der aktuell zur Verfügung stehenden Vielfalt wirksamer Medikamente, die alle für sich auch einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit haben, schwer zu erfassen. Voraussetzung wäre auch eine sorgfältige Dokumentation der Postprogressionstherapie.	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben** Das radiologische, progressionsfreie Überleben war einer der beiden primären Studienendpunkte. Der Median war zum Zeitpunkt der Auswertung im Enzalutamid-Arm nicht erreicht, er liegt um mindestens 10 Monate höher als der Kontroll-Arm. Der Hazard Ratio von 0,19 ist beeindruckend und wird in Studien zu neuen Arzneimitteln in der Onkologie nur selten erreicht.	
	4. 3. 2. 2. Symptomatik Ossäre Komplikationen stehen bei vielen Patienten im Vordergrund der belastenden, klinischen Symptome. Die Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikationen war signifikant verlängert (HR 0,72), ebenso die Zeit bis zur Einleitung einer Opiattherapie aufgrund tumorbedingter Schmerzen (HR 0,56). Die große Mehrzahl der Patienten wurde zusätzlich mit Knochen-modifizierenden Substanzen behandelt, davon etwa drei Viertel mit Bisphosphonaten, etwa ein Viertel mit Denosumab. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch diese zusätzliche Behandlung ist nicht erkennbar.	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der FACT-P Fragebogen verwandt. Er wurde für Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt und validiert. Hier zeigten sich an zwei Zeitpunkten (Woche 13 und 25) signifikante Veränderungen zugunsten von Enzalutamid. Sie betrafen das körperliche, seelische und das funktionelle Wohlbefinden. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter Enzalutamid signifikant verlängert. In den Interaktionstests war der Unterschied in der Lebensqualität bei Patienten <75 Jahre signifikant (p<0,0001), bei den Patienten ≥75 Jahre zeigte er einen Trend (p=0,07).	
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Häufiger unter Enzalutamid wurden Hitzewallungen und Hypertonie beobachtet. Hypertonie war die einzige Nebenwirkung, die bei mehr als 5% der Patienten im Grad 3 auftrat. Insgesamt brachen 6% der Patienten im Enzalutamid-Arm die Therapie ab, identisch zur Zahl der Therapieabbrüche im Placebo-Arm.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Im IQWiG Bericht wurde ein unterschiedlicher Zusatznutzen für Patienten < bzw. ≥75 Jahre berechnet. Diese Berechnung hat folgende Schwächen: - Die PREVAIL-Studie war nicht auf den Nachweis von Unterschieden zwischen den Altersgruppen angelegt. - Patienten ≥75 Jahre zeigen in der Erhebung der Lebensqualität nach dem FACT-	Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	P Fragebogen keinen statistisch signifikanten Vorteil im Enzalutamid-Arm. Das ist mit einem erheblichen Zusatznutzen schlecht vereinbar. - Den bisherigen Subgruppen-Analysen zur Relevanz einer Alterstrennung bei 65 oder bei 75 Jahren fehlen die biologische Rationale und die Konsistenz, siehe Tabelle 2. ***Tabelle 2: Berechnungen des IQWiG zum Einfluss des Alters auf den Zusatznutzen neuer, antihormonell wirksamer Arzneimittel bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom***	jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,17) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen. Darüber hinaus lag für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.

Arzneimittel	Indikation	Altersgrenze	jünger	Älter	
Radium-223	**CRPC[1], ossär metastasiert**	**65 Jahre**	**erheblich**	**erheblich**	**gering[2]**
Enzalutamid	**CRPC, nach Docetaxel**	**65 Jahre**	**beträchtlich**	**gering**	
Enzalutamid	**CRPC, vor Docetaxel**	**75 Jahre**	**beträchtlich**	**erheblich**	

[1] CRPC – kastrationsresistentes Prostatakarzinom; - Anzahl Patienten; [2] weitere Subgruppenbildung ± Bisphosphonate

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Enzalutamid ist hoch wirksam bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei asymptomatischem oder gering symptomatischem Krankheitsprogress unter Androgensuppression. Die Therapie ist gut verträglich, schwere Nebenwirkungen sind selten. Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit mit denen von Abirateron vergleichbar. Ein Vorteil von Enzulatamid ist die fehlende Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison/Prednisolon. Gegenüber Sipuleucel-T hat es den Vorteil der positiven Beeinflussung von Parametern der Morbidität einschl. des progressionsfreien Überlebens, und des geringeren Therapieaufwands.	

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie in verschiedenen Stadien, Aktualisierung 2014, http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-022OL.html
2. 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
3. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411–422, 2010. PMID: 20818862
4. De Bono JS, Lotothetis CJ, Molina A et al.: Increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
5. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 371:424-435, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095

5.4 Stellungnahme: Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Arbeitskreis Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

Datum	13. April 2015
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi)
Stellungnahme von	*Prof. Dr. Jürgen Gschwend, München, für die Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)* *Prof. Dr. Kurt Miller, Berlin, für den Arbeitskreis Onkologie (AKO) der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemein Die positive Bewertung des Arzneimittels Xtandi (Enzalutamid) spiegelt sich auch im klinischen Alltag wider. Neben den guten Wirksamkeitsdaten und dem guten Nebenwirkungsprofil ist noch anzumerken, dass im medizinischen Alltag die nicht obligate Steroidgabe und die mahlzeitenunabhängige Einnahme der Kapseln relevant ist. Dies ist patientenfreundlich. Trotz der im Allgemeinen sehr guten Nutzenbewertung durch das IQWiG haben wir einige Anmerkungen dazu.	
Altersunterteilung Das IQWiG unterteilt die Patienten in zwei Altersgruppen (<75 und ≥75 Jahre) aufgrund einer vermuteten Effektmodifikation. Eine solche ist aber für uns nicht erkennbar. Lediglich beim Endpunkt Gesamtüberleben ist der Effekt bei den Älteren stärker. Aber auch bei den Patienten unter 75 Jahre gibt es einen gleichgerichteten signifikanten Effekt. In den anderen entscheidungsrelevanten Endpunkten unterscheiden sich die beiden Altersgruppen nicht. Die Unterteilung in Altersgruppen ist aus der Sicht des klinischen Alltags nicht nachzuvollziehen. Erstens ist das Arzneimittel sowohl bei Patienten unter 75 als auch bei Patienten über 75 Jahren	Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,17) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen. Darüber hinaus lag für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des All-

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutlich überlegen. Das Alter würde somit für eine Therapieentscheidung überhaupt keine Rolle spielen. Zweitens ist für eine Therapieentscheidung statt des Alters vielmehr die Einteilung des Prostatakarzinoms in Stadien entscheidend. Bei der vorliegenden Bewertung sind dies Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten PCa, die noch keine Symptome oder leichte Symptome zeigen. Dabei ist es unerheblich, ob der Patient <75 oder ≥75 Jahre alt ist. Daher sehen wir als Fachgesellschaft den Nutzen von Enzalutamid bezogen auf die Gesamtpopulation und halten Unterteilungen in jedwede Subgruppen für entbehrlich.	gemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.
Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie Das IQWiG argumentiert, dass die Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie nicht patientenrelevant sei. Der Standpunkt ist aus unserer Sicht nicht vertretbar. Ob ein Patient eine Chemotherapie erhält oder nicht, ist aus klinischer Sicht sehr wohl patientenrelevant. Die meisten Patienten möchten eine Chemotherapie soweit wie möglich hinauszögern, da sie mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht. Die Angst vor diesen Nebenwirkungen und dadurch auch Lebensqualitätseinbußen bringen ebenfalls psychische Belastungen mit sich.	Für den Wechsel von der randomisierten Studienmedikation zu einer zytotoxischen Chemotherapie musste laut Studienprotokoll der PREVAIL-Studie eine radiografische Progression oder eine skelettbezogene Komplikation vorliegen. Skelettbezogene Komplikationen sind patientenrelevant, werden jedoch bereits über den entsprechenden Endpunkt direkt erhoben. Zur Relevanz der radiografischen Progression liegen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen vor; die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. Als Surrogatparameter für das Auftreten von Nebenwirkungen und die Verschlechterung der Le-

Stellungnehmer: Prof. Dr. Jürgen Gschwend und Prof. Dr. Kurt Miller

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allein das Wissen, dass die Chance besteht, die Chemotherapie eventuell erst später erhalten zu müssen, ist somit für den Patienten eine Entlastung. Desweiteren ist es schon allein patientenrelevant, dass die Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen erst später auftreten werden.	bensqualität ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ nicht validiert und somit nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.
Nebenwirkungsprofil Enzalutamid ist eine sehr gut verträgliche Substanz, was die Daten und Bewertung des IQWiG auch bestätigen. Dabei ist nochmals zu betonen, dass die Nutzenbewertung gegen Plazebo durchgeführt wurde. Wer würde erwarten, dass ein Verum Plazebo z.B. bei schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen überlegen ist? Die berichteten Vorteile von Enzalutamid sind klinisch damit außerordentlich hoch einzuschätzen. Die einzige Nebenwirkung, die vom IQWiG unter Enzalutamid häufiger aufgefunden wurde als unter der Vergleichstherapie ist „Hitzewallung“. Hitzewallungen sind unseres Erachtens jedoch bei dem gegebenen Krankheitsbild klinisch von untergeordneter Bedeutung. Es ist somit fraglich, ob eine Saldierung mit den positiven Effekten der Substanz sinnvoll ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	20.04.2015
Stellungnahme zu	Enzalutamid / Xtandi®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 28, 2.4.3	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität** <u>Anmerkung:</u> Janssen-Cilag begrüßt die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Enzalutamid in der Indikation des metastasierten Prostatakarzinoms nach Versagen der Androgendeprivationstherapie. Über die Unterschiede der Studienarme hinsichtlich der ermittelten Gesamtpunktzahlen hinaus sieht das IQWiG die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der mCRPC-Patienten anhand der Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Der Bedeutung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird damit nicht nur aus klinischer Sicht, sondern insbesondere auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Rechnung getragen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 29, 2.4.4	**Singuläre Effektmodifikation** <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG hat für das Subgruppenmerkmal Alter (≥ 75 Jahre vs. < 75 Jahre) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation im Gesamtüberleben in der Therapie mit Enzalutamid vs. Placebo gefunden. Dieser Effekt ist für das IQWiG zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Der errechnete Zusatznutzen ist nach der Subgruppenbildung für Patienten ≥ 75 Jahre erheblich (30% der Studienpopulation) und für Patienten < 75 Jahre gering (70% der Studienpopulation). Die nicht statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Alter der Studienpatienten zeigt sich jedoch nur im Endpunkt Gesamtüberleben. Der Effekt tritt nicht bei den weiteren Studienendpunkten Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen auf. Der Hinweis auf einen besonderen Effekt von Enzalutamid auf mCRPC-Patienten, die 75 Jahre und älter sind, kann somit zunächst als Hypothese verstanden werden, die prospektiv zu prüfen wäre. Gegen eine besondere Wirksamkeit von Enzalutamid bei Patienten eines bestimmten Alters spricht, dass alle weiteren Endpunkte von der Effekt-	Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: p = 0,17) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen. Darüber hinaus lag für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	modifikation unberührt bleiben. Das lässt den Rückschluss zu, dass es sich um einen methodischen Aspekt handelt, dessen Ursache vielfältig sein kann: Durch den demographischen Wandel in Deutschland verlängert sich das Überleben der Gesamtbevölkerung generell. Es ist davon auszugehen, dass hiervon auch Patienten mit einer Prostatakarzinomdiagnose in jüngeren Jahren profitieren, sofern diese an einem Tumor mit langsamer Krankheitsprogredienz erkrankt sind. Entwickeln diese Patienten einen Progress zum mCRPC, ist davon auszugehen, dass dieser Tumor im Vergleich mit Patienten, die in jüngeren Jahren bereits dieses Stadium mCRPC erreichen, von geringerer Aggressivität ist und daher im Endpunkt Gesamtüberleben mit der Behandlung im Verum-Arm besser anspricht. Die jüngeren mCRPC-Patienten, heute unter 75 Jahre, profitieren von den Früherkennungsmaßnahmen, einer früheren Diagnose und heute verbesserten Therapieoptionen, insbesondere nach dem Paradigmenwechsel in der Therapie des mCRPC durch die Zulassung von Abirateronacetat. Insbesondere in dem frühen Stadium und dennoch palliativen Therapiesituation des mCRPC ist nicht nur das mögliche längere Überleben der Patienten durch die medikamentöse Therapie patientenrelevant, sondern auch in welcher Qualität das längere Überleben erfolgt. In diesen End-	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	punkten zeigt die Therapie mit Enzalutamid keinen Effekt bei den unterschiedlichen Altersgruppen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Endpunkt Gesamtüberleben für die Gesamtstudienpopulation. Die Bewertung sollte sich dabei an der Bewertung vergleichbarer Effektstärken durch den GBA orientieren. Das Ausmaß entspricht dabei einem beträchtlichen Zusatznutzen.	
Seite 45 bzw. 53; 2.7.2.4.3 bzw. 2.7.2.9.4	**Radiografisch progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen** <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG stuft den Endpunkt „radiografisches progressionsfreies Überleben“ (rPFS) als Surrogatendpunkt unklarer Validität ein, der mittels bildgebender Verfahren erhoben wird und daher nicht per se patientenrelevant sei. Das rPFS, erfasst durch Bildgebung (CT, MRT oder Skelettszintigramm) zur Dokumentation der Tumorlast bzw. der Größe, Anzahl und Manifestation	Der ko-primäre Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem frühesten Nachweis einer radiografischen Progression nach den Kriterien von RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) und den PCWG-Leitlinien (Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2).

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Metastasen ist ein Frühindikator für Arzt und Patient. Die Bildgebung lässt sehr früh den Zeitpunkt des Progresses der Erkrankung und damit auch die Wirksamkeitseffekte einer eingesetzten Therapie erkennen. Das rPFS geht im Krankheitsstadium des mCRPC, in dem mehr als 70% der Patienten bereits Knochenmetastasen und in den meisten Fällen Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken haben (Coleman, 2006), kurz- bzw. mittelfristig auch mit für den Patienten symptomatischen Auswirkungen einher. Das Fortschreiten der palliativ verlaufenden Erkrankung führt infolge der zunehmenden Knochenmetastasen zu skelettalen Ereignissen (pathologische Frakturen, zunehmende Schmerzen bis zur Querschnittsymptomatik), zu lokalen Komplikationen infolge von Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen und zu einer Schmerzentstehung /-zunahme. Diese Symptomatik folgt nur dem zuvor bereits radiografisch feststellbaren Progress. Die radiographische Untersuchung des Patienten und das Beobachten der Tumoraktivität ermöglicht eine sehr frühe Detektion der Anzeichen für den Erkrankungsprogress, zeitlich vor dem Eintreten der – unmittelbar patientenrelevanten – Symptomatik, und es kann eine weitere Therapieoption erwogen werden, ohne dass der Patient Symptome des mCRPC,	Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim rPFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Ergebnisse zum Endpunkt rPFS werden lediglich ergänzend dargestellt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere Schmerzen, entwickelt. Dies ist ein primäres Interesse des Patienten und damit von hoher Patientenrelevanz. Am rPFS kann auch die Wirksamkeit einer Therapie abgelesen werden. Die Beurteilung von Therapieeffekten ist in Studien in einem relativ frühen Krankheitsstadium, wie dem asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC, nicht nur anhand des objektiv erfassbaren und validen Endpunktes Gesamtüberleben möglich. In frühen Erkrankungsstadien kann die Dauer bis zum Eintritt der statistisch erforderlichen Anzahl von Ereignissen für OS über eine realistische Studiendauer hinausgehen und eine isolierte Beurteilung der Wirksamkeit einer einzelnen Therapie anhand des Gesamtüberlebens unmöglich machen. Zudem kommt es durch verschiedene effektive Folgetherapien zu Verzerrungen der Ergebnisse. Das als Surrogat herangezogene rPFS korreliert im Stadium des mCRPC mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten und ist prognostisch auch zur Mitentscheidung des Weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert (Deutsche S3-Leitlinie 2014; EAU-Leitlinie 2014). Eine zuverlässige und starke Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben wurde für hormonelle Therapien wie z.B. Abirateronacetat als auch für zytotoxische Therapien nachgewiesen	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Scher et al., 2005; Scher et al., 2008; Ryan et al., 2011; Sonpavde et al., 2011; Armstrong et al., 2012). In der Zulassungsstudie von Abiraterونacetat erfolgte außerdem eine Beurteilung der Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben auf individueller Ebene anhand der Spearman-Korrelation, welche einen Rho-Wert 0,72 ergab, was einer sehr guten Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben entspricht (Ryan et al., 2012). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einschluss des rPFS als Surrogatendpunkt in die Nutzenbewertung.	

Literaturverzeichnis

Armstrong et al., 2012: Armstrong, A. J., Eisenberger, M. A., Halabi, S., et al. 2012. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *European urology,* 61**,** 549-59.

Deutsche S3-Leitlinie 2014: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Prostata_Langversion_3.1.pdf (zuletzt abgerufen am 20.04.2015)

EAU-Leitlinie: Guidelines on Prostate Cancer; http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ (zuletzt abgerufen am 20.04.2015).

Ryan et al., 2011: Ryan, C. J., Shah, S., Efstathiou, E., et al. 2011. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research,* 17**,** 4854-61.

Ryan et al., 2012: Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., et al. 2012. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*.

Scher et al., 2005: Scher, H. I., Morris, M. J., Kelly, W. K., et al. 2005. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research,* 11**,** 5223-32.

Scher et al., 2008: Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., et al. 2008. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology,* 26**,** 1148-59.

Sonpavde et al., 2011: Sonpavde, G., Pond, G. R., Berry, W. R., et al. 2011. The association between radiographic response and overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy. *Cancer,* 117**,** 3963-71.

5.6 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 20. April 2015 >>
Stellungnahme zu	<< Enzalutamid/Xtandi ® >> Vorgangsnummer 2015-01-01-D-146
Stellungnahme von	*<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Verfahren Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) startete am 01.01.2015. Der G-BA Literaturrecherche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist vom November 2013. [1] Unserer Meinung nach sollte die Literaturrecherche zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie aktuell sein und nicht bereits ein Jahr vor Abgabe des Dossiers erstellt sein. In diesem speziellen Fall fand deswegen die aktuelle Leitlinie „Behandlung des Prostata-Karzinoms“ [2], die im Oktober 2014 veröffentlicht wurde, keine Beachtung.	
Zu unserer Überraschung wird der Wirkstoff Cabazitaxel in der Übersicht der zugelassenen Zytostatika/Chemotherapeutika in der Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht aufgeführt. Der G-BA bezieht sich in der Recherche zwar auf im noch auf das Verfahren nach §35 SGB V Cabazitaxel von 2012, doch als zugelassener Wirkstoff wird er nicht aufgeführt. Die Informationen zu der Literaturrecherche gehören mit zu den Unterlagen, die im Verfahren nach §35 SGB V zu Rate gezogen werden und sollten nach unserer Ansicht handwerklich korrekt sein. Der pharmazeutische Unternehmer wählt in einem gewissen Rahmen seine ZVT nach dem Rechercherbericht des G-BA	Das Anwendungsgebiet von Cabazitaxel unterscheidet sich von dem hier zu bewertenden Anwendungsgebiet von Enzalutamid. Jevtana® (Wirkstoff: Cabazitaxel) ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus und verlässt sich auf dessen Aktualität und Richtigkeit. Wir bitten Sie, Ihre internes Qualitätsmanagement dies bezüglich zu überprüfen und gegebenfalls Korrekturmassnahmen einzu leiten.	
richtige Therapiesequenz Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers berücksichtigt nicht die Relevanz der richtigen Therapiesequenz. Mit welcher Substanz Abirateron oder Enzalutamid sollte in der Therapie begonnen werden?	Die Festlegung einer Therapiesequenz ist nicht Gegenstand der Bewertung nach § 35a SGB V.
Das IQWiG schreibt in der Dossierbewertung: Die radiografische Progression beruht auf bildgebenden Verfahren und wird vom Patienten nicht direkt wahrgenommen. Daher erfüllt die bestätigte radiografische Progression nicht die Kriterien eines patientenrelevanten Endpunkts [1] Diese Aussage ist zu kommentieren. Allein die Tatsache eines Progresses verursacht im Patienten erneut eine Auseinandersetzung mit seiner schwer wiegenden onkologischen Erkrankung und jeder Patient wird individuell mit dieser Information umgehen. Dadurch ist definitiv eine Beeinträchtigung gegeben und damit ist nachgewiesener Progress ein patientenrelevanter Endpunkt.	Der ko-primäre Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem frühesten Nachweis einer radiografischen Progression nach den Kriterien von RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) und den PCWG-Leitlinien (Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2). Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim rPFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bild-

Stellungnehmer: medac Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Ergebnisse zum Endpunkt rPFS werden lediglich ergänzend dargestellt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] IQWiG: Enzalutamid-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung Auftrag A14-48; Stand 30.03.2015

[2] Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (AWMF Register Nummer 043/022OL, 2. Aktualisierung – Oktober 2014)

5.7 Stellungnahme: Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	22.04.2015
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Nutzenbewertung von Enzalutamid bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis einer Studie im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Therapie. In der Gesamtschau der Studieneffekte sieht das IQWiG für die Subgruppe der Patienten unter 75 Jahren einen Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Patienten über 75 Jahre wird Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen bescheinigt.	
Beleg aus einer Studie / Subgruppenanalysen zur Region Nach Auffassung des IQWiG können aus der vorliegenden pivotalen Studie PREVAIL maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden, denn das IQWiG sieht die Anforderungen zur Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie als nicht erbracht an. Das IQWiG begründet dies mit den vorliegenden Subgruppenauswertungen zum Merkmal Region, die nicht geeignet wären, den Effektmodifikator Region hinreichend zu untersuchen. Solche Subgruppenauswertungen werden nach IQWiG Methodik benötigt, um die Konsistenz der Ergebnisse der Studie über meh-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rere Standorte hinweg zu bewerten, infolge dessen es zu einer Hochstufung der Aussagesicherheit kommen kann. Eine wichtige Grundvoraussetzung dafür ist jedoch die Verfügbarkeit von entsprechenden Subgruppenauswertungen für alle relevanten Endpunkte. Der Hersteller hat im Rahmen der Untersuchungen für Subgruppen und Effektmodifikatoren 2 unterschiedliche Auswertungen zur Region vorgelegt: (1) Europa vs. Nicht-Europa und (2) Deutschland vs. Europa. Diese Auswertungen wurden vom Hersteller für alle relevanten Endpunkte vorgelegt. Das IQWiG bewertete die gewählte Aufteilung des Subgruppenmerkmals als nicht geeignet (siehe oben) und hält dagegen (ohne weitere Begründungen) die Aufteilung Deutschland vs. Europa vs. USA vs. Rest der Welt für angemessen. Das Institut berechnet dazu Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben sowie skelettbezogene Komplikationen selbst. Für beide Endpunkte ergaben sich keine relevanten Effektmodifikationen durch die Region, d. h. die Konsistenz der Ergebnisse der Studie über mehrere Standorte hinweg wurde für Gesamtüberleben sowie skelettbezogene Komplikationen ausdrücklich gezeigt, was vom IQWiG jedoch nicht kommentiert wird. Das IQWiG erhöht die Aussagesicherheit dieser Effekte bei seiner Bewertung trotzdem nicht auf einen Beleg, da für alle anderen relevanten Endpunkte Auswertungen mit der vom IQWiG präferierten Subgruppenaufteilung nicht verfügbar waren. Vor dem Hintergrund der Dossier-Anforderungen an die pharmazeutischen Unternehmen sowie den Erfahrungen aus den zurück-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
liegenden Verfahren ist zu kritisieren, dass keine eindeutigen und antizipierbaren Anforderungen an geeignete Aufteilungen des Subgruppenmerkmals Region (bzw. Länder / Zentren) bekannt sind. Die Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA hinsichtlich des Umgangs mit Subgruppenanalysen zum Merkmal „geografische Region“ erscheint zudem hochgradig inkonsistent. Die Herangehensweise des Herstellers im vorliegenden Verfahren kann dabei als Konsequenz der Erfahrungen aus dem Erstverfahren zu Enzalutamid und den daraus gewonnenen Erkenntnissen interpretiert werden. Sein Vorgehen erscheint nachvollziehbar und folgt deutlich den vom IQWiG bzw. G-BA selbst gesetzten Vorgaben, wenn die Erfahrungen aus dem aus dem Erstverfahren zu Enzalutamid reflektiert werden. Seitens des IQWiG hieß es in der Nutzenbewertung (Auftrag: A13-33): „*Insbesondere ist die Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse über Studienzentren hinweg nicht möglich. Für die Studie AFFIRM liegen lediglich Subgruppenanalysen nach geografischer Region vor (Nordamerika vs. Europa und Europa vs. übrige Welt) und dies auch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben.*“ Hinsichtlich der im Stellungnahmeverfahren eingebrachten Kritik zur Forderung von Subgruppenanalysen über einzelne Studienzentren hieß es Seitens des IQWIG in der mündlichen Anhörung am 13.01.2014 dennoch deutlich: „*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 Stu-*	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dienzentrum gehen, sondern kann geeignete Pools wählen. Das lediglich auf Basis der Regionen zu betrachten, macht allerdings keinen Sinn.“ Ebendiese umstrittene Sichtweise wurde seitens des G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss zu Enzalutamid vom 20.4.2014 noch deutlicher und sogar entgegen der Auffassung des IQWiG dargelegt: „*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*.“	
In der zuletzt abgeschlossenen Nutzenbewertung zum Wirkstoff Apixaban (Auftrag: A14-28) wurde die vom IQWiG zuvor noch geäußerte Auffassung seitens des Instituts wieder gänzlich revidiert. Hier führten Auswertungen nach geografischer Region nicht nur Akzeptanz der Subgruppenauswertungen, sondern zu einer Hochstufung der Aussagesicherheit von Hinweis auf Beleg. Hierfür wurde die noch zuvor in der mündlichen Anhörung (siehe oben) als nicht sinnvoll eingestufte Aufteilung nach Merkmal „geografische Region“ (Nordamerika / Lateinamerika/ Europa, Mittlerer Osten, Afrika / Asien, pazifischer Raum) herangezogen, da davon ausgegangen wurde, dass es adäquat verschiedene Kon-	Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der PREVAIL-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere wurde die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren und geografischen Regionen hinweg nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht oder nicht ausreichend detailliert für die weiteren Endpunkte dargelegt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
texte abbildet. Sofern kein Hinweis auf Interaktion vorlag, leitete das IQWIG einen Beleg für einen Zusatznutzen aus einer Studie ab. Insgesamt zeigt sich anhand der bisherigen Erfahrungen eine nicht nachvollziehbare und nicht antizipierbare Praxis des IQWiG und des G-BA hinsichtlich der Subgruppenanalysen zu Zentrums- und Ländereffekten. Die je nach Verfahren widersprüchlichen Vorgaben sollten nicht nur im vorliegenden Verfahren entsprechend berücksichtigt und nicht zu Lasten des Herstellers ausgelegt werden. Vielmehr sollten das IQWiG und der G-BA zu einer Klärung beitragen, wie die Anforderungen des G-BA an Modul 4 im Kapitel 4.2.5.5 an „Zentrums- und Ländereffekte“ zu erfüllen sind bzw. wie das IQWiG gemäß eigenen Allgemeinen Methoden diese Vorgaben („insbesondere Teilmengen von Studienzentren“) auslegt. Darüber hinaus ist ergänzend auf die nicht nachvollziehbare Begründung des Instituts zur fehlenden Konsistenz der Ergebnisse hinzuweisen. So lautet die Begründung wie folgt: *„Dieser Ansicht wird nicht zugestimmt, da der pU von den eingeschlossenen Endpunkten nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Auswertungen vorgelegt, die zeigen sollen, dass das Ergebnis innerhalb der Studie konsistent ist. Der pU legt lediglich Forest Plots vor, jedoch keine Ergebnisse eines Interaktionstests. Deshalb lässt sich auch für das Gesamtüberleben nicht abschließend abschätzen, ob die Ergebnisse innerhalb der Studie konsistent sind. Die für die übrigen Endpunkte in Modul 4 A vorliegenden*	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subgruppenanalysen zu den Regionen (Europa versus Nicht-Europa und Deutschland versus Europa) sind nicht geeignet, die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Endpunkte hinweg zu zeigen.“ Den Feststellungen des IQWiG kann inhaltlich schwer gefolgt werden. Zunächst ist darauf zu verweisen, dass der pU keineswegs lediglich Forest Plots, jedoch keine Ergebnisse eines Interaktionstests vorlegt. Diese Aussage ist höchst irreführend, da im Modul 4 des Dossiers im Abschnitt „4.3.1.3.2.1 Interaktionstests“ ausdrücklich die Ergebnisse der Interaktionstests und eben nicht lediglich Forest Plots dargestellt sind. Die Aussage des IQWiG kann umso weniger nachvollzogen werden, da das Institut selbst das Vorliegen der Ergebnisse der Interaktionstests feststellt und das gewählte Vorgehen akzeptiert: „*Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren in Form einer Subgruppenmatrix mit Interaktionstermen dar. In Modul 4 A werden diejenigen Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein Beleg (p < 0,05) oder ein Hinweis (0,05 ≤ p < 0,20) zeigt. Alle anderen Subgruppenanalysen sind Modul 5 zu entnehmen. Dieses Vorgehen kann akzeptiert werden.*“ Darüber hinaus ist es nicht nachzuvollziehen, warum (wie oben zitiert) die Konsistenz der Ergebnisse zumindest für das Gesamtüberleben nicht abschließend abschätzbar sein sollte. Das IQWiG selbst stellt schließlich fest, dass „*die Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal geografische Region anhand der vom pU*	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegten Zusatzanalysen selbst berechnet wurden.“ Darüber hinaus heißt es: *„Aus keiner der Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg (p < 0,05) für eine Effektmodifikation. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab*.“ Dabei zeigte sich lediglich für das Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Damit sollte bereits anhand der vom IQWiG selbst berechneten Analysen die Konsistenz der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben deutlich erkennbar sein.	
Saldierung / Gesamtaussage zum Zusatznutzen Für die Subgruppe der Patienten im Alter von < 75 Jahren kommt das IQWiG zu einer bemerkenswerten Ableitung der eigenen Empfehlungen zum Zusatznutzen: *„Aufgrund der Datenlage war zwischen einem Hinweis auf einen beträchtlichen und einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuwägen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit eines Hinweises, ergibt sich für die Patienten im Alter von < 75 Jahren insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.“* Hierzu ist zunächst festzustellen, dass eine formal-abstrakte Abwägung zwischen „Hinweis, beträchtlich“ und „Anhaltspunkt, erheblich“ wenig nachvollziehbar und kaum verfahrenskonsistent erscheint. In einer analog gelagerten Fallkonstellation im ersten Verfahren zu Enzalutamid (Addendum zum Auftrag A13-33; Tabelle 5) führte das IQWiG gar keine Abwägung durch, obgleich	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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausschließlich positive Effekte vorlagen und zwar auch mit Kategorien „Hinweis, beträchtlich“ und „Anhaltspunkt, erheblich“. Am Ende entschied sich das IQWiG für die Kombination „Anhaltspunkt, erheblich“ als Empfehlung zum Zusatznutzen. Aus welchen Erwägung das Institut hier von seiner Praxis abweicht und sich gänzlich anders positioniert kann nicht nachvollzogen werden. Das Vorliegen eines, nach IQWiG-eigener Methodik festgestellten, erheblichen Zusatznutzens in den Endpunkten „schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie“ sowie FACT-P (gesundheitsbezogene Lebensqualität) wird damit in der finalen Empfehlung des Instituts im vorliegenden Verfahren nicht mehr berücksichtigt. Ebenso bleibt zu hinterfragen, inwiefern das Vorliegen mehrerer positiver Effekte adäquat berücksichtigt wurde.	um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome hinsichtlich skelettbezogener Komplikationen und krankheitsbedingter Schmerzen, eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und zudem eine verzögerte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht wird. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt mit der PREVAIL-Studie nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde.
IQWiG ändert Bewertungsmaßstab für Endpunkt „Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie“ im Vergleich zu vorherigen Verfahren – mit Folgen für die Aussagesicherheit der Ergebnisse Der Auffassung des IQWiG zur Einordnung der Ergebnissicherheit beim Endpunkt „Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie“ kann nicht gefolgt werden. Das Institut stellt hierzu fest (Hervorhebungen durch vfa): *„Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich nicht durch die Korrelation zur Krankheitsprogression. Vielmehr stellt der Beginn einer Opiattherapie ein Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes dar und wird als solches in der vorliegen-*	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Nutzenbewertung herangezogen. Eine Opiattherapie wird begonnen, wenn sich die Schmerzen des Patienten so sehr verschlimmern, dass die Schmerzen des Patienten mit einem nicht opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend kontrolliert werden. Die Einleitung einer Opiattherapie ist also, im Gegensatz zum oben genannten Endpunkt Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, eher an ein direkt patientenrelevantes Symptom – nämlich den Schmerz – gekoppelt. […] In der Studie PREVAIL wurden keine Kriterien für den Beginn einer Opiattherapie definiert, vielmehr war während der Studie jegliche Schmerztherapie gemäß den Versorgungsstandards und institutionellen Leitlinien als Begleittherapie zur randomisierten Studienbehandlung erlaubt. Dennoch ist zu beachten, dass der Schmerz über den Beginn einer Opiattherapie nur indirekt gemessen wird und nicht klar ist, ob jeder Beginn einer Opiattherapie direkt mit einem schweren Schmerz zusammenhängt. Im Gegensatz dazu werden Patienten mit dem oben genannten BPI-SF direkt zu ihren Schmerzen befragt. Aus diesem Grund wäre dieses Instrument zur Erfassung von Schmerzen zu bevorzugen. Da dazu jedoch keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen, wird die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie hilfsweise herangezogen. […] Insgesamt ist der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet, was sich auf die Ergebnissicherheit auswirkt.“ Der Umgang des IQWiG mit dem Endpunkt „Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie“ ist inkonsistent mit zurückliegenden Nutzenbewertungen. In der Nutzenbe-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wertung zum neuen Anwendungsgebiet von Abirateronacetat (Auftrag: A13-06) erfolgte bei analog vorliegendem Endpunkt keine Abwertung der Ergebnissicherheit. Die Begründung erfolgte abweichend: „*Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt als Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen. Die Einleitung einer Opiattherapie erfolgt, wenn sich die Schmerzen des Patienten so sehr verschlimmern, dass eine Behandlung mit einem nicht opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend ist für eine adäquate Schmerzkontrolle. Die Einleitung einer Opiattherapie ist also, im Gegensatz zum oben genannten Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, immer an ein direkt patientenrelevantes Symptom gekoppelt. […] In Modul 4 des Dossiers und in den Studienunterlagen sind die Kriterien für den Beginn einer Opiattherapie nur unzureichend beschrieben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine Opiattherapie patientenorientiert begonnen wurde, d. h. beim Vorliegen so starker Schmerzen begonnen werden konnte, die nur mit einer Opiattherapie behandelt werden konnten. Darüber hinaus wurde der Beginn einer Opiattherapie noch nach dem Ende der Behandlungsphase mit der Studienmedikation weitererhoben, unabhängig davon, ob die Behandlungsphase mit der Studienmedikation wegen des chronischen Gebrauchs von Opiaten oder wegen der Einleitung einer Therapieeskalation beendet wurde.*“ Das IQWIG ändert demnach im vorliegenden Verfahren seine Beurteilung darüber, ob jeder Beginn einer Opiattherapie direkt	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit einem schweren Schmerz zusammenhängt bzw. damit immer an ein direkt patientenrelevantes Symptom gekoppelt ist. Während dies bei der Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebiets von Abirateronacetat noch so gewertet wurde, revidiert das IQWiG im vorliegenden Verfahren zumindest teilweise diese Einschätzung. Aufgrund der unterschiedlichen Bewertungsmaßstäbe in beiden Verfahren, ergeben sich unterschiedliche Bewertungsergebnisse der gleichen Endpunkte – und dies zum Nachteil des Herstellers im vorliegenden Verfahren. Das inkonsistente Vorgehen des IQWIG ist mit einer standardisierten Bewertungsmethodik nicht vereinbar. Eine standardisierte Bewertungsmethodik der Endpunkte ist jedoch notwendig, um für alle Hersteller im gleichen Maße verlässliche und vorhersehbare Ergebnisse zur frühen Nutzenbewertung zu gewährleisten. Für eine Abweichung bzw. Änderung der Bewertungsmethodik bedarf es deshalb, nach Auffassung des vfa, einer besonderen Begründung. Diese sollte in der Nutzenbewertung transparent und nachvollziehbar dargelegt werden. Des Weiteren sollte das IQWiG auf abgeschlossene Nutzenbewertungen hingewiesen, in denen noch Methoden angewendet wurden, die zum aktuellen Zeitpunkt bereits überholt sind. Dies würde eine bessere Nachvollziehbarkeit der Methodenentwicklung gewährleisten. Es ist von großer Bedeutung, eine solche bessere Nachvollziehbarkeit sicherzustellen, da sonst leicht der Eindruck von Willkür und Ungerechtigkeit in der Nutzenbewertung entstehen kann.	Die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wird als Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunkts „schwerer Schmerz“ in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.
Das IQWiG ist darüber hinaus beim Endpunkt „Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie“ der	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auffassung, dass eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen sei, da in der Studie die Erhebung des Endpunkts nicht a-priori geplant war. Dem ist entgegen zu führen, dass die Auswahl dieses Endpunkts ebenso als Konsequenz der Erfahrungen des Herstellers mit den zurückliegenden Verfahren zu interpretieren ist. Da der Endpunkt in zurückliegenden Verfahren bereits berücksichtigt wurde, ist es folgerichtig, dass der Hersteller diesen im vorliegenden Verfahren vorlegt, um sich nicht der potenziellen Kritik auszusetzen einen relevanten Endpunkt vorenthalten zu haben. Dieser Umstand sollte bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt werden.	
Bewertung des Endpunktes EQ-5D Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index und VAS ergibt sich eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D (Index und VAS). Eine Klärung zu diesem Sachverhalt ist aus den zurückliegenden Bewertungen oder (größtenteils fehlenden) Kommentierungen der eingereichten Stellungnahmen nicht möglich. Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem	In der PREVAIL-Studie wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens (European Quality of Life - 5 Dimensions) der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten erhoben. Da die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den nicht berücksichtigten Patienten zu den im Dossier dargestellten Auswertungszeitpunkten mehr als 15% betrug, sind keine validen Aussagen aus den Studienergebnissen ableitbar. Gleiches gilt auch für die Verwertbarkeit der Ergebnisse zu den weiteren Bestandteilen des EQ-5D in der Endpunktkategorie Lebensqualität.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragenkomplex verweisen (zuletzt beim Verfahren zum Wirkstoff Ibrutinib). Es zeigt sich jedoch wiederholt, dass die vom IQWiG geforderte Darstellung der Angaben zu Einzelkomponenten (im vorliegenden Verfahren über Kontingenztabellen aufgezeigt) kaum sinnvoll umzusetzen und zu interpretieren ist. In der Praxis führt dies zu einer gänzlichen Ablehnung des etablierten Instruments. Hinsichtlich des grundsätzlichen Stellenwerts der Daten zum EQ-5D kann hier noch auf die Feststellung des CHMP verwiesen werden. Das CHMP kommt abschließend zur Schlussfolgerung: „As specified in the statistical analysis plan, no statistical tests were performed on the differences in quality of life as measured by the EQ-5D between treatment groups or over time. Summary data throughout the study are difficult to interpret given the decreasing number of patients completing the questionnaire over time, especially in the placebo group. After week 25, the differences in the number of patients completing the assessment between groups is too large to provide meaningful comparisons. Overall through week 25, patients treated with enzalutamide had numerically higher quality of life scores across all domains as measured by the EQ-5D compared with patients treated with placebo“.	
Stellungnahmeverfahren Die Erstellung der vorliegenden Stellungnahme wurde dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer Würdi-	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gung der vorgetragenen Argumente im zurückliegenden Verfahren zu Enzalutamid nicht möglich war (Beschluss vom 20.02.2014). Vergleichbar mit anderen Nutzenbewertungsverfahren liegen mehrere Monate nach der Beschlussfassung weder die eingegangenen Stellungnahmen noch eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente als Teile einer (in der VerfO des G-BA verankerten) zusammenfassenden Dokumentation als veröffentlichte Dokumente vor. Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „*Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4.Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.*“ Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA: „Die schriftlich und mündlich abgegebenen Stellungnahmen nach *Absatz 1 und 2 werden in die Entscheidung über die Beschlussfassung der Nutzenbewertung nach § 92 Absatz 1 Satz 2 Nummer 6 SGB V einbezogen. Für die Auswertung der Stellungnahmen gilt 1. Kapitel § 10 Absatz 3 VerfO.*“ Im 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO heißt es zudem:	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen, *b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und* *c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf* *hervorgehen müssen.*“ Nach Auffassung des vfa gilt daher: 1. Die fehlende Transparenz hinsichtlich der eingegangenen Stellungnahmen erschwert aufgrund der vom G-BA praktizierten asymmetrischen Informationsverteilung zunächst die inhaltliche Auseinandersetzung im Rahmen der nachgelagerten mündlichen Anhörungen. 2. Es besteht nach Beschlüssen des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wurde. 3. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragenen Argumente oft nicht rechtzeitig möglich ist. Grundsätzlich besteht nach Auffassung des vfa hierbei ein erheblicher Verbesserungsbedarf bei der Umsetzung der Verfahrensordnung, da die aktuelle Praxis zumindest als inhaltlich nicht adäquat und zeitlich unverhältnismäßig erscheint.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Enzalutamid (neues AWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Mai 2015
von 11.58 Uhr bis 13.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Franzen
Frau Dr. Pfiffner
Herr Theeuwes
Herr Dr. Tuschl

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

Frau Dr. Vipotnik
Frau Yates

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Reckmann

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Wille

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen zur Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens für ein Produkt, das angewandt wird bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen vorangegangener Therapien.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30.03.2015, die bei Männern unter 75 Jahren einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht, bei Patienten von 75 Jahren oder älter einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Wir werden uns heute hier im Rahmen der mündlichen Anhörung zum einen mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob es sinnvoll ist, die Unterscheidung in diese beiden Patientenpopulationen anzustellen, oder nicht. Wir werden uns mit der Frage beschäftigen müssen, was die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in ihrer Stellungnahme adressiert, dass Abirateron zunehmend der Therapiestandard in dieser Klasse sei. Wir werden uns beschäftigen müssen mit Verzerrungspotenzialen bei den Sicherheitsendpunkten. Hier sind ja Analysen nachgereicht worden. Dann werden wir uns beschäftigen müssen mit der Patientenrelevanz von radiografisch progressionsfreiem Überleben und dem Parameter Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.

Insgesamt einige Fragestellungen, die spannend sind, wobei ich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen möchte: Der G-BA wird sich sicherlich, insbesondere nach der hier anstehenden Nutzenbewertung, mit der Fragestellung befassen müssen, was bei künftigen Nutzenbewertungen dieser Klasse eine adäquate Vergleichstherapie ist, was Therapiestandard ist. Das ist ja immer Basis für jedwede Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Im konkreten Fall wäre, wenn Abirateron, das ja zum Teil mit einem relativ guten Zusatznutzen hier beim G-BA beurteilt worden ist, zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen wäre, wahrscheinlich auch das, was das IQWiG jetzt als Zusatznutzen für den hier in Rede stehenden Wirkstoff gegenüber Abirateron gesehen hat, anders ausgefallen, und es hätte nicht mehr so einen deutlichen Sprung gegeben, sodass ich glaube, dass das eine wichtige Frage ist, die wir in die Zukunft gerichtet beantwortet müssen, die aber jetzt erst einmal für die hier konkret im Raum stehende Nutzenbewertung nicht von so zentraler Bedeutung ist. Aber, wie gesagt, es ist auf alle Fälle wichtig, über diese Fragestellung zu sprechen.

Wir führen heute wie immer Wortprotokoll. Deshalb, wenn Sie gleich Ihre Stellungnahmen abgeben, bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder Gesellschaft nennen.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit kontrollieren. Wir haben heute hier zu dieser Anhörung Herrn Professor Franzen, Frau Dr. Pfiffner, Herrn Theeuwes und Herrn Dr. Tuschl, dann Herrn Professor Ludwig und Herrn Dr. Wille für die AkdÄ, dann Frau Dr. Vipotnik und Frau Yates von Janssen, dann Herrn Dr. Johannes und Herrn Reckmann von medac sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa, die ja schon bei der vorherigen Anhörung da waren. Herr Professor Wörmann fehlt noch.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit einer kurzen Einführung des pharmazeutischen Unternehmers zu den aus seiner Sicht auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG hier noch

zu adressierenden wichtigen Fragen beginnen und ihn auch bitten, möglichst Stellung zu den von mir angesprochenen Fragen zu nehmen. Danach würden wir in eine Frage- und Antwortrunde gehen. – Kurz noch für das Protokoll: Gerade ist Herr Wörmann eingetroffen.

Wer von Ihnen möchte beginnen? – Herr Tuschl, bitte schön.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf für den betroffenen Hersteller die eingereichte Stellungnahme zusammenfassen und die aus unserer Sicht wesentlichen Punkte nochmals herausstellen. Lassen Sie mich zunächst sagen, dass wir uns über die insgesamt positive Dossierbewertung gefreut haben, insbesondere darüber, dass das IQWiG nicht nur gesagt hat, wie es nach seiner Auffassung nach nicht geht, sondern an einer Stelle bei der Lebensqualität sogar einen eigenen konstruktiven Lösungsweg eingebracht hat. Das begrüßen wir ausdrücklich.

Auch wenn die IQWiG-Bewertung, soweit wir das überblicken, eine außergewöhnlich gute ist, wollen wir nicht einfach sagen: Belassen wir es dabei. – Auch eine gute Bewertung ist nicht automatisch in allen Punkten zutreffend. Im Einzelnen bleibt zu hinterfragen – Herr Vorsitzender hat es bereits angesprochen –, ob die vorgenommene Unterteilung der Gesamtpopulationen in zwei Altersgruppen sachgerecht ist. Und dann geht es natürlich um die Dauerbrenner: Ergebnissicherheit bei Vorliegen von nur einer Studie, Patientenrelevanz des progressionsfreien Überlebens und Saldierung der auf Endpunktebene gewonnenen Ergebnisse für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Fangen wir mit der Unterteilung der Gesamtpopulation in die beiden Altersgruppen „jünger als 75 Jahre“ und „75 Jahre oder älter“ an. Einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter sehen wir nur beim Endpunkt „Gesamtüberleben“. Bei all den anderen relevanten Endpunkten sehen wir eine solche Effektmodifikation nicht. Und auch beim Gesamtüberleben ist der p-Wert des Interaktionstestes ziemlich nah an der Schwelle von $p = 0{,}20$; das heißt, der Hinweis für die Interaktion ist ziemlich schwach. Zudem ist in der Altersgruppe der unter 75-Jährigen der Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Enzalutamid signifikant. Lediglich die Effektstärke ist geringer ausgeprägt. Eine hinreichende Begründung für eine Subgruppenbildung ist somit nicht ersichtlich, zumal eine Subgruppenbildung auch für die Versorgung keinerlei Relevanz hätte. In beiden Altersgruppen ist ein Zusatznutzen gegeben. Und in beiden Altersgruppen wäre auf Basis aller Endpunkte der Zusatznutzen als erheblich zu bewerten, was übrigens auch das IQWiG so sieht.

Das IQWiG glaubte allerdings an einer Stelle, Ausmaß gegen Ergebnissicherheit abwägen zu müssen, was nach unserer Auffassung nicht geht. Ansonsten hätte bereits das IQWiG sinnvollerweise einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation vorschlagen müssen. Insbesondere lässt sich aus der PREVAIL-Studie – und auch hier steht unsere Auffassung nicht im Einklang mit der des IQWiG – sehr wohl „Beleg“ als Aussagewahrscheinlichkeit ableiten. Die kontroverse Auffassung, ob das möglich ist oder nicht, rührt daher, dass bei einem der im Methodenpapier des IQWiG genannten Kriterien, wann bei Vorliegen von nur einer Studie ein Beleg angenommen werden kann, weitgehend unklar bleibt, wie es zu erfüllen ist. Es geht dabei um die Konsistenz der Ergebnisse innerhalb der Studie. Es ist nirgends festgelegt, wie die zu prüfenden Teilmengen der Studienzentren zu bilden sind. Erfahrungen aus früheren Verfahren helfen nicht weiter, da die Anforderungen des IQWiG hier über verschiedene Bewertungen hinweg variieren, was, wie Sie zugeben werden, ein ziemlich unbefriedigender Zustand ist. Es wäre zu wünschen, dass einmal verbindlich gesagt wird, wie

man sich den Nachweis für das Erfülltsein dieses Kriteriums vorstellt, und dass dabei keine in der Praxis unerfüllbaren Forderungen aufgestellt werden.

Jedenfalls sind wir nach wie vor der Ansicht, dass bereits die Auswertungen, die im ursprünglichen Modul 4 unseres Dossiers enthalten waren, die Konsistenz der Studienergebnisse über die analysierten geografischen Regionen hinweg zeigen. Warum das IQWiG die Analyse gerne anders haben möchte, wird nicht näher begründet – so als wäre das aus sich selbst heraus verständlich. Ist es aber nicht. Wir glauben, dass unser Vorgehen genauso gut oder genauso schlecht wie das des IQWiG ist. Die a priori definierten Analysen haben wir der Vollständigkeit halber für alle Endpunkte mit unserer Stellungnahme nachgereicht. Aber egal, wer was wie analysiert hat, niemand hat einen relevanten Effekt gefunden. Aus all den verfügbaren Daten und Auswertungen ergibt sich kein ernstzunehmender Anhaltspunkt, der die Konsistenz der Ergebnisse über die Regionen hinweg infrage stellen würde. Deshalb halten wir unsere Schlussfolgerung aufrecht, dass die PREVAIL-Studie die Ableitung eines Beleges erlaubt. Nach unserem Verständnis fordert das Methodenpapier des IQWiG nichts, was wir nicht gezeigt hätten.

Der nächste Punkt, den ich ansprechen möchte, ist die Betrachtung des progressionsfreien Überlebens, des PFS. Dieser Endpunkt wird in der frühen Nutzenbewertung von IQWiG und G-BA regelhaft verworfen, obwohl er von den Zulassungsbehörden akzeptiert und als wichtig erachtet wird. Auch Fachgesellschaften sprechen sich für die Berücksichtigung dieses Endpunktes aus. Das Argument bei unserer Nutzenbewertung lautet, das PFS, da mittels bildgebender Verfahren erhoben, wäre nicht per se patientenrelevant und als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wäre es nicht validiert. Unsere Auffassung hingegen ist, dass es sich beim PFS in der vorliegenden Nutzenbewertung um einen patientenrelevanten Endpunkt sui generis handelt. Wir betrachten es gerade nicht als Surrogat für irgendetwas anderes. Die Patienten der PREVAIL-Studie befinden sich noch in einem relativ frühen Krankheitsstadium. Hier repräsentiert das PFS das Fortschreiten der Erkrankung. Wenn eine lebensbedrohliche Erkrankung fortschreitet und der Patient das erfährt, beeinflusst ihn das auf vielfältige Weise. Damit ist die Patientenrelevanz doch unmittelbar gegeben. Wir möchten deshalb nochmals betonen, dass PFS aus unserer Sicht zu berücksichtigen ist, da wir dessen Patientenrelevanz als evident betrachten.

Das Gleiche trifft auch auf den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Therapie“ zu. Auch diesen Endpunkt hatte das IQWiG nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

In beiden Endpunkten zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Enzalutamid. Und damit sind wir bereits bei der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Fassen wir noch einmal zusammen: Sogar wenn beim Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Alter angenommen würde, zeigt sich ein Zusatznutzen in genügend anderen Endpunkten, sodass das Gesamturteil auch in der Gruppe der unter 75-Jährigen „erheblich“ lauten müsste. Auch insofern macht es keinen Sinn, die Gesamtpopulation zu unterteilen. Anhand der vom IQWiG aufgestellten Relevanzkriterien würde sich folglich ein erheblicher Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ergeben. In der Lesart des IQWiG wäre es ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, aus Astellas-Sicht aus den zuvor genannten Gründen ein Beleg.

Nun trifft aber die Entscheidung über den Zusatznutzen nicht das IQWiG, sondern bekanntlich der G-BA. Und es steht außer Frage, dass der G-BA hier einen großen Ermessensspielraum hat und Werteentscheidungen einfließen lassen muss. Zudem wissen wir alle, dass der G-BA bei der Zuerkennung der Kategorie „erheblich“ sehr zurückhaltend ist, da er sehr stark

auf die Heilung der Erkrankung abstellt, die als wesentliches Kriterium für einen erheblichen Zusatznutzen in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung niedergelegt ist. Eine solche aber wird es bei onkologischen Erkrankungen zumindest auf absehbare Zeit nicht geben. Aber die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung kennt nicht nur die Heilung. Auch die anderen genannten Kriterien, wie zum Beispiel eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer oder eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, müssen bewertet werden, was der G-BA sicher tun wird.

Die Antwort auf die Frage zu finden, wie „erheblich“ und „langfristig“ im Einzelfall zu konkretisieren sind, ist dabei sicher nicht einfach, und eine allgemeingültige Antwort wird es vermutlich gar nicht geben. Wenn man nun jeden Endpunkt der PREVAIL-Studie einzeln anschaut und dann fragt: „Ist das wirklich eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, oder bedeutet dieses Ergebnis wirklich eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen?“, könnte es leicht passieren, dass man diese Fragen verneint. Jeder Effekt für sich erscheint nicht so überwältigend, dass er gleich an einen erheblichen Zusatznutzen denken lassen würde. Aber müsste man hier nicht auch das Muster der Ergebnisse über die verschiedenen Endpunktkategorien hinweg anschauen und bewerten? Müsste nicht auch der besonderen Evidenzlage von Enzalutamid Rechnung getragen werden? – Hierzu möchten wir nochmals herausstellen, dass in jeder Endpunktkategorie ein Zusatznutzen von Enzalutamid nachgewiesen wurde. Mit Ausnahme der Nebenwirkungen gibt es sogar in jeder Kategorie mindestens einen Endpunkt mit dem Ausmaß „erheblich“, und das schon allein bei den Endpunkten, die das IQWiG in die Nutzenbewertung einbezogen hat, die also unstrittig sind. Das heißt, sogar bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Sorgenkind so vieler Bewertungen, hat das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen gefunden. Das ist nun wirklich nicht alltäglich.

Schauen wir im Quervergleich auf andere Verfahren, deren Ergebnis ein beträchtlicher Zusatznutzen war, und vergleichen wir die IQWiG-Bewertungen, die diesen Beschlüssen zugrunde lagen, erscheint ein beträchtlicher Zusatznutzen für Enzalutamid als zu wenig. Wir sind folglich sehr gespannt, wie der G-BA mit der außergewöhnlichen Evidenzlage von Enzalutamid umgehen wird.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Tuschl. – Fragen? Anregungen? Wünsche? – Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe folgende Frage. Wir waren etwas erstaunt: 2,2 Monate im Gesamtüberleben, das fanden wir relativ gering, insbesondere, weil es ja Patienten sind, die noch in einem etwas besseren Zustand, in einer besseren Verfassung sind. Wenn man das jetzt im Vergleich zum medianen Überleben bei Enzalutamid nach Docetaxel sieht oder auch bei dem Präparat Abirateron in demselben Anwendungsgebiet, fanden wir das ein bisschen gering. Vielleicht könnten Sie uns da noch etwas erläutern? Ich möchte auch die Kliniker fragen, wie sie das einschätzen.

Herr Theeuwes (Astellas Pharma): Die Vorlaufzeit ist gering in dieser Studie. Die Mediane sind nicht sicher einzuschätzen; die genannten zwei Monate sind so nicht sicher, es sind Schätzungen. In den neuen Überlegungen bzw. Analysen haben wir vier Monate Differenz im Median.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, Nachfrage?

Herr Dr. Nell: Abschließend: Das wäre also praktisch die finale Auswertung?

Herr Theeuwes (Astellas Pharma): Ja, die vier Monate ist die finale.

Herr Dr. Nell: Vier, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen ergänzend, dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Vielleicht kann ich da noch ergänzen. Dies war ja die erste Interimsanalyse, weil das Data Committee gesagt hat, die vorspezifizierten Endpunkte, die zum Studienabbruch führen sollten, rechtfertigen, die Studie zu entblinden; das ist ja dann zu dem Zeitpunkt auch erfolgt. Auf diesem Datenschnitt beruhen die Daten, die dem Dossier zugrunde liegen. Dementsprechend ist die Nachbeobachtungszeit dieser Patienten relativ kurz. Jetzt, in einem kürzlich nachgereichten Datenschnitt – Sie haben es ja sicherlich auch der Presse entnommen – ist ein sehr viel längeres Überleben der Patienten unter Enzalutamid im Vergleich zu Placebo gefunden worden, wobei diese Analyse dann natürlich wiederum unter dem Vorbehalt steht, dass natürlich nach Entblindung auch die Patienten, die auf Placebo waren, dann auf eine wie auch immer geartete Verumtherapie geswitcht sind, entweder Enzalutamid oder irgendein anderes Verum – Docetaxel oder auch Zytiga® oder wie auch immer –; das heißt, dass dann natürlich sowohl die Patienten im initialen Verumarm also auch die im Placeboarm auf Verum sind und sich dann dieser Vorteil letztendlich wieder verkürzt. Nichtsdestotrotz hat sich in dieser nachgereichten Datenanalyse der Überlebensvorteil trotz dem Faktum, dass beide Gruppen dann auf Verum sind, noch einmal verdoppelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Franzen. Dann Herr Professor Wörmann und danach Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube ganz grundsätzlich, dass wir in den nächsten Jahren beim Prostatakarzinom wahrscheinlich wenig Unterschiede sehen werden, weil ja vier wirksame Substanzen danach noch möglich sind, die alle zu einer Überlebenszeitverlängerung führen: Docetaxel –wurde schon genannt –, Abirateron, Radium-223 und Cabazitaxel; alles hier auch besprochen. Selbst wenn Provenge®, das Sipuleucel-T, inzwischen vom Markt genommen ist, sind es immer noch vier Substanzen. Trotzdem würde ich Ihnen schon zustimmen.

Obwohl ein dramatisch gutes PFS rauskommt, das sich so nicht ins Overall Survival übersetzt, könnte es trotzdem, glaube ich, schon auch so interpretierbar sein, dass nicht unbedingt bei jedem ganz früh Enzalutamid eingesetzt werden muss. Man kann es vielleicht auch kompensieren, indem es durch Cross-over vielleicht etwas später eingesetzt würde. Wir testen ja immer dann, wenn Cross-over da ist, frühe gegen späte Therapie. Es wird wahrscheinlich eine Reihe von Cross-over-Patienten geben, die so lange leben, dass sie Enzalutamid dann eben auch in der späteren Situation noch bekommen, zum Beispiel nach Docetaxel. Wir haben es auch so interpretiert: PFS ist dramatisch gut, aber Overall Survival ist relativ wenig betroffen.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst eine allgemeine Bemerkung. Herr Nell, wenn man sich die onkologischen Wirkstoffe anschaut, die seit 2000 zugelassen sind – wie Sie wissen, sind es weniger als 50 Prozent, bei denen überhaupt eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen wurde –, dann sieht man, dass der Median des Gesamtüberlebens bei 2,2 Monaten liegt; das ist eine große Analyse, die gerade publiziert wurde. Von daher befindet sich Enzalutamid in guter Gesellschaft. Das ist ein absoluter Durchschnittswert. Insgesamt sind diese Werte für Onkologen natürlich enttäuschend, sowohl was die durchschnittliche PFS-Verlängerung als auch das Gesamtüberleben angeht.

Zweiter Punkt, kleine Korrektur: Weder die EMA noch die FDA geben sich – Stand 2015 – damit zufrieden, wenn nur das progressionsfreie Überleben verlängert wird. Im Gegenteil, sie schreiben in ihren Guidances klipp und klar, dass sie erwarten, dass, wenn das PFS verlängert wird, gleichzeitig auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der Patient Reported Outcomes gezeigt wird. Das konnte in diesem Fall ja gezeigt werden, also dieser kombinierte Endpunkt PFS plus gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das ist sicherlich ein Plus. Das muss man auch positiv bewerten angesichts der mangelhaften Daten bei den meisten onkologischen Wirkstoffen zu dieser Situation.

Der dritte Punkt – das sehe ich genauso wie Herr Wörmann – ist, dass wir, wie wir auch in unserer Stellungnahme klar betont haben, im Jahr 2015 natürlich gerne vergleichende Daten zu den jetzt verfügbaren Therapieoptionen sehen würden. Dass das bei einer Studie, zu der die Rekrutierung 2010 begonnen hat, nicht möglich war, leuchtet uns ein. Deswegen haben wir auf diesem Punkt auch gar nicht weiter beharrt. Trotzdem bin ich mir ziemlich sicher – ich habe Patienten sowohl mit dem einen als auch dem anderen Wirkstoff in dieser klinischen Situation behandelt; ich nehme an, das gilt auch für Herrn Wörmann –, dass keine großen Unterschiede herauskommen werden, sollte es irgendwann doch einmal eine Head-to-Head-Studie geben.

Von daher hat die AkdÄ in ihrer Beurteilung dafür plädiert, genauso wie bei Abirateron aufgrund der vorgelegten Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen zu erkennen, aber keinen erheblichen. Wir halten – das haben wir auch in unserer Stellungnahme klar gesagt – diese Unterteilung in altersabhängige Subgruppen für nicht sinnvoll, einmal, weil der Interaktionstest nicht sehr überzeugend ist, und zum Zweiten, weil wir fest davon überzeugt sind, dass die biologischen Merkmale und natürlich auch die individuelle Situation der Patienten – nicht jeder mit 75 hat die gleiche Konstitution – viel wichtiger sind als eine Altersunterteilung in größer/kleiner 75. Von daher sind wir in unserem Resümee zu der Einschätzung gekommen, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen vorliegt, allerdings kein erheblicher. Auch Abirateron hat, wie Sie wissen, in dieser Situation einen beträchtlichen Zusatznutzen bekommen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch einmal auf den Punkt „Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie“ eingehen. Sie hatten angemerkt, dass erstens das Vorgehen inkonsistent sei und dass zweitens die Angaben im Methodenpapier nicht nachvollziehbar seien bzw. dass man nicht wisse, was man damit anfangen solle. Um einen Beleg abzuleiten, brauchen wir für gewöhnlich zwei Studien, weil man – das ist nun einmal ein Grundsatz der Wissenschaft – Ergebnisse verifizieren soll. Jetzt ist hier die Frage, ob diese eine Studie ausreicht,

um als Replikation ihrer selbst zu dienen, und ob das Merkmal „Region“, wie Sie es gewählt haben, das adäquate Merkmal dafür ist. Es gibt ein Stratum, das heißt „Rest der Welt“; das ist ein relativ heterogenes Stratum. Wenn man innerhalb dieses Stratums zum Beispiel relativ inkonsistente Ergebnisse hat, macht man es dadurch weniger präzise und kann sich quasi eine Pseudokonsistenz schaffen.

Sie hatten im Dossier Daten vorgelegt, die nach Ländern sortiert waren, zumindest für den Endpunkt Gesamtüberleben, allerdings fehlten uns da noch die Interaktionstests. Die Frage ist: Warum? Es wäre Ihnen – das haben wir in der Dossierbewertung auch so geschrieben – ja möglich gewesen, in der Stellungnahme solche Daten nachzureichen. Deswegen wollte ich fragen, warum Sie das nicht gemacht haben, sondern bei Ihrer Einteilung nach Regionen geblieben sind.

Frau Dr. Pfiffner (Astellas Pharma): Zu dem Thema Subgruppen/Regionen haben wir uns viele Gedanken gemacht. Sie können sich erinnern, schon in unserer Post-Chemo-Dossierbewertung hatten wir uns überlegt, wie man am besten Subgruppenanalysen macht, und waren da ja schon dabei, dass die Region, wie wir es a priori hatten, nicht ausreichend war. Deshalb hatten wir uns überlegt: Sie hatten damals in der mündlichen Anhörung davon gesprochen, dass man gepoolte Zentrumsanalysen machen sollte, hatten aber keine Rationale dazu gegeben, wie man es machen könnte. Bei Apixaban haben wir gesehen, dass es auch möglich war, mit a priori definierten Regionen einen Beleg aus einer Studie zu bekommen. Wir hatten trotzdem überlegt, wie man die Konsistenz nachweisen kann, und zwar, wie man nachweisen kann, dass es in Deutschland im Vergleich zu den anderen Regionen konsistente Ergebnisse sind. Deshalb haben wir für uns gewählt, a posteriori zwei Subgruppen zur Region zu machen, einmal Deutschland vs. Europa und zusätzlich Europa vs. Rest der Welt, um noch zu zeigen, dass die Ergebnisse konsistent sind. Wir haben darauf verzichtet, die a priori definierte Region zusätzlich noch einmal für alle Endpunkte darzustellen. Diese Ergebnisse haben wir jetzt wiederum in unserer Stellungnahme nachgereicht, um auch hier bei der a priori definierten Subgruppe vollständig zu sein. Für uns war das Poolen der deutschen Zentren schwierig, da wir ja nur 13 Zentren mit 83 Patienten haben. Es erschien uns schwer, eine adäquate Lösung für das Poolen der Zentren zu finden, deshalb haben wir uns für Deutschland als Region entschieden im Vergleich zu den anderen.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Anmerkung dazu. Wenn man Deutschland herausnimmt und sich das im Vergleich zum Rest anschaut, ist eher die Frage: Sind die Ergebnisse aus dem Rest der Welt anwendbar auf die deutsche Situation? – Das ist, glaube ich, nicht die Frage, um die es hier geht. Hier geht es darum – wie gesagt –: Ist die Studie geeignet, als Replikation ihrer selbst zu dienen? Da geht es, glaube ich, nicht darum, Deutschland herauszunehmen, weil die Studie in Deutschland durchgeführt worden ist, sondern darum, ob der Effekt über verschiedene und sinnvoll gewählte Strata konsistent ist. Wie gesagt, Region ist dadurch, dass es ein Stratum wie „Rest der Welt“ gibt, gegebenenfalls zu inhomogen in sich selbst, sodass da, wie gesagt, Pseudokonsistenzen herauskommen. Im Methodenpapier steht ja drin: insbesondere zu Studienzentren. – Das heißt, wenn man Zentren sinnvoll zusammenfasst, weil ein Zentrum gegebenenfalls zu klein ist, zum Beispiel nach Ländern sortiert, wie Sie es ja auch für das Gesamtüberleben gemacht haben, dann ist das sicherlich ein Schritt in die richtige Richtung, um zu zeigen, dass die Daten insgesamt konsistent sind. Das ist so ähnlich, wie Sie es jetzt für das Gesamtüberleben gemacht haben, wobei dazu noch ein Interaktionstest gehören würde, damit man sich ein genaues Bild machen kann.

Frau Dr. Pfiffner (Astellas Pharma): Für uns war es, wie gesagt, aufgrund der Bewertung nicht ganz klar, wie wir jetzt weiter vorgehen sollten. Zum einen haben Sie bemängelt, dass die a priori definierte Region für alle Endpunkte fehlt. Zum anderen war uns noch immer nicht klar, wie man das Zentrumspoolen machen könnte. Wenn Sie jetzt sagen, es wäre gut gewesen, die Interaktionsterme zu den Ländern vorzulegen, dann ist das für uns schon ein sehr hilfreicher Hinweis, aber das haben wir aus der Nutzenbewertung so leider nicht gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Direkt dazu. Dieses Verfahren war auch nach unserer Auffassung – das haben wir so auch in der Stellungnahme geäußert – höchst inkonsistent. Schon im letzten Verfahren zu Enzalutamid wurde diskutiert, was man einreichen solle, einzelne Zentren oder Regionen. Da wurde einmal gesagt, regionenspezifische Auswertungen seien nicht geeignet. Beim letzten Verfahren zu Apixaban waren dann regionenspezifische Auswertungen wiederum dabei, zum Teil allerdings sehr große Regionen, wo Afrika und asiatischer Raum mit Europa zusammengefasst waren. Das hatte dem IQWiG ausgereicht, um hier von „Hinweis“ auf „Beleg“ hochzustufen. Eine konkrete Vorgabe, was geeignete Zentrenpools ausmacht, ist das somit nicht. Nach unserer Auffassung lässt sich daraus nicht antizipieren, was in einem konkreten Fall tatsächlich als adäquat einzustufen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine direkte Antwort darauf. Bei Apixaban gab es ein relativ inhomogenes Stratum, das hieß, glaube ich, Europa, Afrika und mittlerer Osten. Es war aber klar, dass über 80 Prozent der Patienten aus Europa kamen. Dadurch wird es – das ist damals auch geprüft worden – natürlich wieder in sich konsistenter. So ist das zu sehen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Entschuldigung, ich hätte noch einen Kommentar dazu. – Aber da wäre es dann hilfreich zu wissen, ab wann diese Grenze gilt. Sie sagen, bei Apixaban waren 80 Prozent aus Europa, deswegen habe Ihnen das in diesem Fall ausgereicht. In der hier vorliegenden PREVAIL-Studie sind etwa 50 Prozent der Patienten aus Europa. Es wäre hilfreich, einen konkreten Cut-off zu haben, dass man sagt: 80 reicht, 75 reicht, 50 nicht. Letztendlich bemängeln wir – das ist für uns als pharmazeutischer Unternehmer eine Situation, mit der wir definitiv nicht umgehen können –: Solange nicht klar definiert ist, welche Kriterien das IQWiG sehen will, um eine solche Hochstufung zu machen, lässt sich – nicht nur für die Nutzenbewertung, sondern auch für die Planung zukünftiger onkologischer Studien – das Design und auch die Zentrenauswahl nicht so steuern, um am Ende in der Nutzenbewertung tatsächlich eine Hochstufung bei Vorliegen nur einer Studie, was im onkologischen Bereich ja nun nicht anders geht, zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis, Herr Vervölgyi, dieses Bemängeln und dieses Streben nach Planbarkeit. – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Wir haben für 2014 zum Gesamtüberleben tatsächlich nur diese Daten von zwei Monaten. Sie sagen „erheblich“. Zwei Monate sind ja nun wahrscheinlich eher nicht langfristig und nicht nachhaltig. Sie hatten angesprochen, dass Sie einen neuen Datenschnitt haben, der ein Gesamtüberleben von vier Monaten zeigt. Den habe ich in Ihrer Stellungnahme nicht gefunden. Haben wir die Daten denn jetzt von Ihnen oder nicht?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Diese Daten aus dem zweiten Datenschnitt sind hier nicht vorgelegt worden, weil sie zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch gar nicht vorgelegen haben. Diese Daten sind erstmals vor 14 Tagen auf dem EAU-Kongress präsentiert worden und sind deswegen zum jetzigen Zeitpunkt auch nicht Grundlage dieser Nutzenbewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben diese Daten aber eben erwähnt. Deshalb ist die Frage: Haben Sie ein Interesse, dass diese Zahlen zum Gegenstand der Nutzenbewertung gemacht werden, oder nicht? Wenn Sie ein Interesse haben, wieso haben Sie diese auf dem Kongress vorgestellt, nicht aber zumindest parallel dem G-BA vorgelegt? Was spricht dafür, was spricht dagegen? Das ist die Fragestellung, die Herr Müller adressiert.

Herr Tuschl hat eben mit sehr viel Inbrunst an die Empathie und an das Gefühl des G-BA appelliert und hat gesagt: Ihr müsst hier beurteilen, was erheblich und langfristig ist; ihr habt auf der Basis der AM-Nutzen-Verordnung Bewertungen vorzunehmen. – Sie wissen, dass es eine relativ gefestigte Spruchpraxis gibt, bei der es auch eine Differenz zwischen den Bewertungen des IQWiG und des G-BA gibt – darauf hat Herr Tuschl ja rekurriert –: Das IQWiG geht davon aus, dass aufgrund eines mathematischen Algorithmus ab einem Wert x oder y ein erheblicher Zusatznutzen zu generieren ist, der G-BA tut das nicht. Wir haben heute vorliegen, bezogen auf die Gesamtpopulation, zwei Monate, bezogen auf die Population der über 75-Jährigen, sieben Monate; über die Unterteilung und deren Sinnhaftigkeit haben wir uns ja eben unterhalten. Aber selbst mit sieben Monaten bei den 75-Jährigen – es geht ja nicht um einen Monat vs. acht Monate, sondern, wenn ich das richtig sehe, um 25,1 vs. 32,4 – wäre hochproblematisch, daraus jetzt auf der Basis der bestehenden Spruchpraxis des G-BA einen erheblichen Zusatznutzen abzuleiten. Deshalb die Frage: Können und wollen Sie uns dazu noch etwas nachliefern? Oder sagen Sie: „Das ist halt so. Lest euch die Kongressunterlagen durch, dann könnt ihr mal gucken, was ihr damit anfangt“? Das ist hier schlicht und ergreifend die Fragestellung.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Zwei Anmerkungen dazu. Erstens. Der pharmazeutische Unternehmer müsste in der nur dreiwöchigen Stellungnahmefrist, die ihm zugestanden wird, sozusagen für das Modul 4 – das hat ja einen großen Umfang, ist beidseitig bedruckt – quasi einen neuen Datenschnitt innerhalb von drei Wochen über alle Endpunkte als komplett neue Ausfertigung nachliefern, sozusagen eine neue Auswertung dieses Moduls erstellen. Das ist so selbst der pharmazeutischen Industrie nicht möglich.

Zweitens, zum Datenschnitt nach Entblindung der Studie. Die Daten, die ins Dossier eingeflossen sind, sind die Daten der Patienten, die zu dem Zeitpunkt, wo die Studie entblindet worden ist, ausgewertet worden sind. Je mehr nachfolgende Datenschnitte Sie machen, desto mehr verwässern Sie natürlich das eigentliche Ergebnis der Studie, weil natürlich zu dem Zeitpunkt der Entblindung der Studie letztendlich alle Patienten, die im Placeboarm sind, auf eine Verumtherapie switchen. Letztendlich wird ein möglicher Unterschied, den Sie zeigen, immer weiter verwässert, je länger beide Patientengruppen auf einer Verumtherapie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nur um hier keinen falschen Zungenschlag zu bekommen und keine unnötige dramaturgische Verschärfung: Sie müssen gar nichts. Das ist der erste Punkt. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme angesprochen und haben auf die Frage von Herrn Nell gesagt: Wir sehen Verbesserungen. – Ob man das jetzt in Gestalt einer kompletten Überarbeitung des Moduls zeigen muss, das ist eine Frage, über die wir gar nicht zu

diskutieren brauchen. Es geht nur darum: Gibt es einigermaßen belastbare Zahlen, die wir in irgendeiner Form bewerten und verwerten können? – Wir haben auch nicht mehr Zeit als Sie, auch wir müssen hier fristgebunden entscheiden. Vor dem Hintergrund war das eher als Hilfestellung und Geste an Sie gedacht. Wir müssen uns aus meiner Sicht nicht zwangsläufig darüber unterhalten.

Wenn Sie sagen, je mehr jetzt entblindet wird, umso mehr verändert sich das, und deshalb ist das, was da als Datenschnitt vorliegt, eine Tendenzaussage, die man aber, sage ich mal, so wissenschaftlich belastbar noch nicht in den Raum stellen kann, außer dass daraus eine Tendenz ableitbar ist, die das beantwortet, was Herr Nell gefragt hat, und die auf das rekurriert, was Herr Ludwig sagt, dass man sich bei den verschiedenen Wirkstoffen wahrscheinlich auf einem gleichen Niveau einpendelt, dann ist das eine klare Aussage, mit der man auch etwas anfangen kann. Das ist dann auch plausibel. – Herr Franzen, dann Herr Ehrmann, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ein Hinweis dazu. Es ist, wie gesagt, die Frage, welchen Aspekt man sich dort herausgreifen will. Wenn man sich die Überlebenszeit anschauen möchte, um eine Bewertung machen zu können, wie es im Vergleich zu Abirateron aussieht, wo eben eine andere Überlebenszeit ist, dann könnte man diese Daten natürlich problemlos schnell nachliefern. Das ist etwas, was jetzt kein so umfangreiches Dossier erfordert. Das wäre ohne Probleme möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, direkt dazu? – Nein, okay. Dann Herr Ehrmann, Frau Müller und Herr Ludwig.

Herr Ehrmann: Ich spreche für den Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe und hätte mehrere Fragen. Die erste. Können Sie uns die aktuellen Daten zum Gesamtüberleben, die auf dem Kongress der European Association of Urology veröffentlicht worden sind, nachliefern, damit wir uns damit beschäftigen können? Es ist ja erheblich, wenn sich das Gesamtüberleben quasi verdoppelt haben sollte.

Die zweite Frage. Haben Sie inzwischen auch Daten zu den Subgruppen von Patienten, die eine totale Androgendeprivation erhalten haben, das heißt, die zusätzlich zum LHRH-Analogon noch ein Antiandrogen erhalten haben? Denn es kommt aus der gleichen Familie wie Enzalutamid und hat vielleicht ähnliche Nebenwirkungen, wenn nicht auch ähnliche Hauptwirkungen. Also, es ist für uns ganz wichtig zu wissen, ob dieses zusätzliche Antiandrogen wie Flutamid und Bicalutamid noch einen Einfluss auf das Ergebnis hat.

Die dritte Frage. Es gibt ja spezifische Nebenwirkungen von Antiandrogenen, auch von Enzalutamid – das kenne ich aus den persönlichen Erfahrungen von Betroffenen –, und das sind Brustwachstum und Brustschmerzen, Gynäkomastie und Mastodynie. Zu meinem Erstaunen habe ich weder in der PREVAIL-Studie noch in weiteren Unterlagen, die bisher vorgelegt wurden, konkret bezifferbare Aussagen darüber gefunden. Da das die Patienten und deren Lebensqualität erheblich betrifft, wünsche ich mir, dass da, wenn das möglich ist, noch Daten nachgeliefert werden.

Die vierte Frage. Welchen Einfluss haben die Folgetherapien? Es ist ja eine sehr frühzeitige Entblindung eingetreten, sodass verschiedene Medikamente wie Docetaxel oder Abirateron eingesetzt wurden. Man weiß inzwischen, dass Docetaxel geringere Kreuzresistenzen nach Enzalutamid erzeugt als Abirateron. Haben Sie entsprechende Subgruppenergebnisse? Es

herrscht auf Seiten der Patienten eine große Unsicherheit, mit welchem Medikament sie anfangen sollen, weil sie Angst haben, dass Kreuzresistenzen auftreten. Darauf erwarten wir dringend Antworten. – Danke schön.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich hoffe, ich kriege das jetzt alles hintereinander hin. – Zum ersten Punkt. Die Überlebensdaten für den zweiten Datenschnitt können wir – das hatten wir ja gerade schon diskutiert – gerne nachliefern.

Zur Frage der Gynäkomastie. Im vorliegenden Dossier hat eine Auswertung der Nebenwirkungen nach den MedDRA-Terms stattgefunden. Da ist die Gynäkomastie einer der Terms, nach denen gesucht wurde. Es ist ja eine bekannte Nebenwirkung von Enzalutamid, die so auch in die Fachinformation aufgenommen worden ist. Uns hat es auch überrascht: Es hat sich in dieser Studie kein Unterschied zwischen dem Placeboarm und dem Verumarm bezüglich dieser Nebenwirkung gezeigt. Letztendlich ist das erst einmal das Ergebnis, das in der PREVAIL-Studie so herausgekommen ist. – Herr Wörmann, vielleicht direkt dazu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dazu muss man wissen – das wissen Sie ja –, dass ein Teil der Patienten potenziell prophylaktisch vorher bestrahlt worden ist, schon bei der ersten Androgensuppression. Das heißt, man kann diese Analysen nur dann machen, wenn man sieht, dass es wirklich gleich verteilt ist. Deswegen bin ich nicht ganz so überrascht, weil das den Patienten heute doch relativ häufig frühzeitig angeboten wird. Dann dürfte das später keinen Unterschied mehr machen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dann zur Frage nach den Patienten mit der totalen Androgenblockade, also wie viele Patienten sozusagen auch noch Bicalutamid haben. Das waren in der Gesamtstudie insgesamt nur 39 Patienten. Davon verteilten sich nach Randomisierung 9 dieser Patienten in den Verumarm und 30 in den Placeboarm. So viel dazu.

Zu den Folgetherapien – das betrifft den Punkt, den ich eben schon mit Herrn Nell diskutiert habe –: Natürlich haben nach Entblindung fast alle Patienten Folgetherapien bekommen. Um Ihnen einen Überblick zu geben: Von den 845 Patienten im Placeboarm haben 81,1 Prozent – das sind 685 Patienten – eine Folgetherapie bekommen, die sich, wie nicht anders zu erwarten, relativ heterogen aufspaltet, also 59,6 Prozent der Patienten haben Docetaxel bekommen, 49,3 Prozent Abirateron, 17,6 Prozent Cabazitaxel, 29,5 Prozent Enzalutamid und dann noch Radium und Sipuleucel-T. Das sind die Folgetherapien der Patienten, die im Placeboarm waren und die dann natürlich subsequent nach Entblindung auf eine effektive Therapie umgestellt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Die Fragen waren beantwortet, Herr Ehrmann, oder?

Herr Ehrmann: Ich habe noch eine Zusatzfrage, und zwar betrifft sie die Vergleichbarkeit. Schon sehr frühzeitig, ich glaube 2012, war Abirateron auf dem Markt. Im Follow-up – das haben Sie eben erwähnt – ist diese Behandlung eingegangen. Sie haben sich bestimmt Gedanken darüber gemacht, wie das mit der indirekten Vergleichbarkeit ist. Haben Sie schon konkrete Daten aus Ihren Auswertungen, dass aus einem indirekten Vergleich ein Vorteil für

Enzalutamid hervorgehen könnte? Das ist ja heute die eigentliche Fragestellung. Man fragt ja nicht mehr: „Warte ich ab?“, sondern: „Nehme ich zum Beispiel Abirateron?“. – Danke.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das ist eine spannende Frage. Ich glaube, die Urologen wären, wie die Patienten letztendlich auch, sehr dankbar, wenn ich diese Frage zum jetzigen Zeitpunkt beantworten könnte. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir weder aus direkt erhobenen Daten noch aus einem indirekten Vergleich wirklich einen Hinweis, welche Sequenz die bessere sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich würde noch anfügen, ohne dass mir das zusteht, dass es aus geschäftspolitischen Interessen auch schlecht wäre, wenn Sie diese Frage jetzt beantwortet hätten, weil man sich damit auch die Zusatznutzenbewertung und die weitere Diskussion hätte sparen können. Aber das nur außerhalb des Protokolls. Wir unterstellen jetzt einfach, dass es bislang jedenfalls noch keine gefestigte Evidenz im direkten Vergleich der beiden Substanzen gibt.

Jetzt haben wir Frau Müller, Herrn Ludwig und Herrn Nell. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich muss leider noch einmal zurück zu dem, was vorher besprochen wurde. Einfach noch einmal ganz klar, um es festzuhalten: Sie wären bereit, die Overall-Survival-Daten vom nächsten Datenschnitt nachzuliefern – das ist definitiv klar –, ansonsten aber keine Daten, also Daten zu Nebenwirkungen, Lebensqualität, Morbidität usw. Wir haben hier ja sozusagen einen großen Strauß von Vorteilen, bis auf Hitzewallungen. Wäre hier die Begründung, dass aufgrund der Entblindung diese anderen Endpunkte nicht mehr auswertbar wären, oder?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Zwei Gründe, die ich eigentlich beide eben schon genannt habe. Zum einen brauchen wir für die Erstellung eines solchen Dossiers ein halbes Jahr. Letztendlich können wir jetzt nicht über alle Endpunkte den neuen Datenschnitt sozusagen komplett nachliefern, das schaffen wir in einer auch für das Verfahren sinnvollen Zeit definitiv nicht. Zum anderen –das ist letztendlich auch ein datentechnischer und letztendlich auch wissenschaftlicher Grund –: Wenn Sie eine Therapie bewerten wollen, dann verwischen Sie, je später Sie einen Datenschnitt machen, wenn beide Vergleichsgruppen auf Verum sind, den Effekt natürlich zunehmend.

Frau Dr. Müller: Sicherlich, da haben Sie selbstverständlich recht. Bloß in diesem Fall ist ja der Unterschied trotz Cross-over – zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurde ja entblindet, dann gab es ein Cross-over – größer geworden. Das heißt, das ist, zumindest nach dem, was Sie jetzt angedeutet haben, ja eben nicht der Fall. Deshalb habe ich einfach noch einmal gefragt.

Das andere ist für uns natürlich von Interesse. Evidenz zu bewerten – nicht vollumfänglich, aber mit einem Vorteil bei Overall Survival –, ohne dass man irgendetwas über Nebenwirkungen usw. weiß, ist natürlich nicht ganz einfach. Sie haben natürlich recht, Entblindung ist immer ein Problem, nicht für Overall Survival – das ist ein harter Endpunkt, der dadurch relativ bzw. eigentlich gar nicht, wie man denken sollte, beeinträchtigt wird –, aber wir bewerten ja die bestverfügbare Evidenz. Hier ist nachvollziehbar: Das war so gut im Vergleich zum Vergleichsarm, dass die Studie abgebrochen wurde. Deshalb ist noch einmal meine Frage, ob es nicht möglich wäre, vielleicht doch noch etwas anderes zu liefern. Wir möchten unsere

Bewertung natürlich auf der bestmöglichen Datengrundlage machen, sozusagen über das Overall Survival hinaus, das sich ja anders verhält, als Sie das bisher zumindest postulieren; das kann später ja noch anders werden.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Experten zu den Altersgruppen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Vielleicht antworte ich kurz dazwischen, damit es nicht zu heterogen wird. – Nur um die Semantik richtig zu haben: Der Effekt wird nicht größer, die Hazard Ratio bleibt gleich, das Overall Survival wird länger. Es ist letztendlich ein statistischer Effekt, nur um hier in der Semantik richtig zu bleiben.

Das andere ist: Ich kann mich jetzt hier nicht committen, zu allen Endpunkten und zu allen Subgruppen die Daten nachzuliefern, so wie sie für den ersten Datenschnitt waren. Aber man kann sich sicherlich auf einige Dinge verständigen, bei denen man sagt: Dies oder jenes wäre sinnvoll, was ich gerne noch sehen würde, PSF oder was auch immer.

Frau Dr. Müller: Okay, das ist interessant. Vielleicht könnten Sie das noch einmal besprechen. Für uns wären auf jeden Fall Safety-Daten und Daten zur Lebensqualität wichtig; das ist klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie hatten noch eine weitere Frage.

Frau Dr. Müller: Dann hatte ich eine weitere Frage an die Experten zu der Subgruppen der über 75-Jährigen. Sie haben ja einhellig relativ klar gesagt, dafür gebe es keine biologische Rationale. Man sieht ja auch, dass das gleichgerichtete Effekte sind, die nur im Ausmaß unterschiedlich sind; wir haben hier ja keine Effektumkehr oder so etwas. Aber was natürlich schon auffällt, ist, wenn man so draufguckt, dass es bei den Älteren einen größeren Vorteil beim Overall Survival gibt, was nun eher ein bisschen ungewöhnlich ist. Meine Frage ist: Unterscheiden sich diese Patientengruppen möglicherweise darin, dass die älteren Patienten per se weniger gravierend verlaufende Form haben, sodass man das vielleicht erklären könnte, ohne das auf das Alter an sich als Effektmodifikator zurückführen zu müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, dann Herr Wille. Herr Wille, Sie hatten sich ja ohnehin gemeldet, Sie wären danach dran. Dann hätte noch einmal Herr Vervölgyi eine Nachfrage, und danach würden wir in der Rednerliste weitermachen. Herr Ludwig, Sie stehen auch noch drauf, aber zu einem anderen Punkt. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ja schon öfter gesagt, dass wir Probleme mit diesen Post-hoc-Analysen von Daten haben, weil die Studien nicht dazu angelegt sind, signifikante Unterschiede in Subgruppen zu zeigen. Ich sehe, dass es eine andere Methodik ist für die Verzerrung, um Ungleichgewichtige rauszukriegen. Unser Problem war – das haben wir auch in unserer Stellungnahme gesagt –: Bei der letzten Enzalutamid-Studie haben die jüngeren Patienten einen höheren Zusatznutzen als die älteren Patienten gehabt. Jetzt dreht es sich auf einmal um, jetzt haben die älteren einen höheren Zusatznutzen als die jüngeren Patienten. Bei Xofigo® war es auch umgedreht. Ich kann ja nicht sagen, dass ich mir keine Rationale vorstellen kann, dass es einen Unterschied macht bei Jüngeren und Älteren. Ich kann mir ja auch vorstellen, dass Jüngere vielleicht einen größeren Gewinn haben, weil sie im Grunde länger leben. Ich kann mir auch vorstellen, dass Ältere, die fitter sind und nichts anderes mehr hinterher bekommen, mehr davon profitieren, weil sie hinterher vielleicht we-

niger Chemo bekommen, sich das also besonders bemerkbar macht. Ideen habe ich ganz viele, was das sein könnte, aber da das nicht belegt ist und außerdem wenige Daten für das Follow-up da sind, ist das ein bisschen wie eine Kugel, in die ich hineinschaue. Ich bin ganz unglücklich mit dieser Subgruppenanalyse.

Vielleicht noch kurz: Wenn ich die Daten vom Europäischen Urologenkongress richtig erinnere, dann war der Hazard Ratio 0,77 für Overall Survival; der letzte war 0,71. Das ist insgesamt zwar etwas länger gewesen, aber der Hazard Ratio hat sich nicht dramatisch verbessert. Deswegen weiß ich nicht, ob da die Erwartungen an neue Daten nicht zu hoch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wille, bitte.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich habe dazu eigentlich gar nicht mehr viel zu sagen. Es ist ja, wie Herr Wörmann gesagt hat, ein Unterschied, der letzten Endes durch das statistische Verfahren, vielleicht auch vom IQWiG, herausgekommen ist und sowieso allenfalls einen Anhalt für einen Subgruppeneffekt gezeigt hat. Die Hazard Ratio war mit 0,61 und 0,77, soweit ich das im Kopf habe, nicht so dramatisch unterschiedlich, zumindest auf der gleichen Seite. Je mehr Subgruppenanalysen man durchführt, desto häufiger wird ein Befund als Hinweis dastehen. Ich würde das sehr niedrig hängen, wie Herr Ludwig von unserer Seite schon gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Franzen dazu noch einmal.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Noch einmal zur Hazard Ratio. Das ist ja das, was ich eben meinte: Einerseits ist der Unterschied im Overall Survival, der eben statistisch so rauskommt, andererseits hatte sich die Hazard Ratio de facto eigentlich nicht verändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi noch einmal dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auch noch einmal auf den zweiten Datenschnitt eingehen. Zunächst einmal zum Verzerrungspotenzial des Overall Survival. Das ist, wie Sie bereits gesagt haben, Frau Müller, ein harter Endpunkt. Es ist ja so, dass die Patienten nach Entblindung aus dem Kontrollarm auf Enzalutamid wechseln konnten. Das heißt, wir hatten ein Treatment-Switching von Kontrolle zu Intervention. Das beeinflusst natürlich auch das Verzerrungspotenzial des Gesamtüberlebens. Trotzdem noch einmal eine Frage zur Machbarkeit der Nachlieferungen. Meines Erachtens müssten die SAS-Programme eigentlich alle geschrieben sein. Es wäre ein Einfaches, den Datensatz auszuwerten. Es muss ja nicht unbedingt eine Aufarbeitung im Sinne eines Dossiers sein. Die Daten zu sehen wäre trotzdem hilfreich.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Bisher gibt es ausgewertet nur PFS-Daten und Safety-Daten bis zum 15. Januar und die Overall-Survival-Daten. Bisher sind weitere Auswertungen zu diesem zweiten Datenschnitt definitiv noch gar nicht erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Als Nächstes haben wir Herrn Wille, der sich gerade noch einmal gemeldet hatte, dann Herrn Ludwig, Herrn Nell und Herrn Ehrmann.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich wollte auch noch einmal kurz auf den Datenschnitt zu sprechen kommen, der erfolgt ist. Ich finde es ein bisschen müßig und auch ein bisschen unbefriedi-

gend, über Daten zu sprechen, die nur auf einem Kongress veröffentlicht worden sind. Wir kennen diese Daten nicht; das ist einfach keine Datenbasis. Wenn man sich die Verlaufskurven beim Überleben ansieht, dann würde ich eigentlich eher ein anderes Ergebnis erwarten. Die Überlebenszeitkurven der beiden Behandlungsarme laufen im Grunde nach zwei, drei oder dreieinhalb Jahren eher wieder zusammen, sodass ich da eher vermuten würde, dass dieser Vorteil im Gesamtüberleben nach einigen Jahren komplett verschwindet. Das ist die Vermutung, die ich aus den Daten, zumindest aus denen, die ich einsehen kann, ziehen würde, also eher genau das Gegenteil. Aber, wie gesagt, ich kenne die Daten weiter nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Anmerkung, für diesen Einwurf. – Wir insistieren deshalb, weil wir hier normalerweise eine andere Gefechtslage haben. Normalerweise versuchen hier die pharmazeutischen Unternehmer, mit Brachialgewalt neue aktuelle Daten in Bewertungen einzubeziehen, und zwar zu einem Zeitpunkt, wo man diskutieren muss, ob sie diese auf Basis der Geschäftsordnung überhaupt noch einreichen dürfen. Wenn wir jetzt hier eine umgekehrte Situation haben, dann will ich daraus keine Folgerungen für den G-BA und keine Folgerungen für meine Person ableiten; aber je öfter der Hinweis gegeben wird, dass die Daten, die man auf einem Kongress sporadisch vorgestellt hat, dann doch noch nicht belastbar verfügbar wären, umso größer wird mein Interesse, mein persönliches und sonstiges. Es ist relativ ungewöhnlich, was sich hier im Augenblick vollzieht, aber das ist, wie gesagt, Sache des pU. Wir haben eigentlich genug Evidenz, um hier eine Nutzenbewertung vorzunehmen. Das ist einfach nicht der Punkt.

Herr Franzen, bitte dazu. Aber dann sollten wir die Frage, wer wem was wann gibt, beenden. Wir bewerten das in der nächsten Unterausschusssitzung, und wenn dann noch etwas da ist, wird es mitbewertet, wenn es nicht da ist, wird es nicht mitbewertet. – Ende. Wir haben, glaube ich, noch zwei, drei Fachfragen, die wir erörtern wollen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Eine letzte Anmerkung dazu. Der Datenschnitt, der sich auf das Overall Survival bezieht, ist vom April dieses Jahres; heute haben wir den 11. Mai. Das zur Aktualität dieser Daten und zur Erläuterung, warum in einer Stellungnahme, die wir vor drei Wochen abgegeben haben, diese Daten nicht umfänglich – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht nicht darum, was Sie vor drei Wochen abgegeben haben, sondern darum, was Sie jetzt möglicherweise, um Ihr Ergebnis aufzupeppen, noch liefern könnten. Gott hat die Welt in sieben Tagen erschaffen, wenn man an ihn glaubt. Pharmazeutische Unternehmen sind ja manchmal, jedenfalls in ihrer Denke, so, dass sie sagen: Wir sind ziemlich nah dran. – Aber das brauchen wir jetzt theologisch nicht zu diskutieren.

Wir haben jetzt Herrn Ludwig, Herrn Nell und Herrn Ehrmann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Eingangs ganz kurz zwei Kommentare. Zunächst – das wird Sie nicht beruhigen, Herr Hecken –: Die Onkologen haben die Informationen über den Europäischen Urologenkongress im Tagesrhythmus bekommen. Allerdings stimme ich Herrn Wille zu, dass die Informationen so per se nicht sehr informativ sind und man sich die Daten natürlich anschauen muss. Aber wir waren frühzeitig sehr gut informiert, ausnahmsweise einmal besser als der G-BA.

Zweitens. Den Punkt mit den zwei Studien muss ich einfach noch einmal richtigstellen. Bitte schauen Sie einmal in die FDA-Vorgaben und in die EMA-Vorgaben hinein, darin steht defi-

nitiv: Möglichst anhand von zwei Studien. – Die Aussage, dass zwei Studien schlechterdings nicht möglich seien, halte ich für nicht richtig. Ich bedaure außerordentlich, dass es in der Onkologie diese Situation so selten gibt, ganz anders als in anderen Indikationen. Ich denke, darüber muss man auch auf Ebene der regulatorischen Behörden noch einmal nachdenken.

Jetzt aber zu konkreten Punkten. Ich finde, die Fragen von Herrn Ehrmann berühren das, was wirklich patientenrelevant ist, und legen den Finger genau in die Wunde, die darin besteht, welche Erkenntnisse wir derzeit eigentlich nicht haben. Erstens betrifft das die Sequenz der Therapie; das wissen wir derzeit nicht, aber es ist, glaube ich, für die Patienten extrem wichtig. Zweitens – das war auch ein Grund dafür, warum sich die AkdÄ gegen einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen hat neben der relativ geringen Verlängerung des Überlebens –: Wir würden in dieser Situation schon gerne validierte, prospektiv untersuchte Biomarker haben, um die 10 bis 15 Prozent an Patienten frühzeitig zu erkennen, die auf Enzalutamid nicht ansprechen. Wir kennen derzeit Splicing-Varianten, Mutationen, die das wahrscheinlich vermitteln. Das sind aber alles retrospektive Analysen an kleinen Patientenzahlen. Wenn ein Hersteller mit einem bahnbrechenden onkologischen Wirkstoff auf den Markt kommt, egal ob nun mit Enzalutamid oder einem anderen, und er kann nur eine geringe Verlängerung des Overall Survivals zeigen, dann sollten wir wirklich verlangen, dass gleichzeitig auch vernünftig untersuchte Biomarker mit präsentiert werden, sodass wir Patienten diese Therapie dann auch frühzeitig ersparen können. Es gibt erste, sehr interessante Publikationen zu den Splicing-Varianten, auch zu anderen Mechanismen der Resistenz, aber ich glaube, wir können diese Befunde derzeit nicht zur Grundlage unserer Entscheidungen im klinischen Alltag machen und können deshalb derzeit auch unsere Patienten in dieser Situation nicht gut beraten. Von daher bin ich vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten eindeutig gegen die Zuerkennung eines erheblichen Zusatznutzens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich Herrn Nell, dann Herrn Ehrmann.

Herr Dr. Nell: Ich hätte ein Frage zum Thema Schmerz und zum Endpunkt „Beginn einer Opiattherapie“. Zum Verständnis zunächst die Frage: Ich habe gelesen, dass ein Drittel der Patienten bei Einschluss eine Opiattherapie hatte. Müssen die dann praktisch aus der Berechnung herausgenommen werden?

Zum anderen: In der Übersicht der verwendeten Analgetika sieht man, dass darunter eine ganze Reihe von in Deutschland nicht zugelassenen Kombinationen ist. Ich finde zum Beispiel Koffein, Paracetamol und Opiumpulver als ein Arzneimittel. Dann wird an irgendeiner Stelle auch nur „Analgetikum“ geschrieben. Auch was sich hinter „Frosst 282“ verbirgt, hat sich mir nicht ganz erschlossen. Des Weiteren findet man Opioide aus verschiedenen Gruppen, einmal stark wirksame, einmal schwach wirksame, sprich also WHO-Stufe 2 und WHO-Stufe 3. Wenn ich jetzt die nicht zugelassenen, die ich eben erwähnt habe, herausnehme, dann wird die Zahl der Patienten – wir haben das einmal überschlagen – deutlich geringer; dann sind wir bei unter 30 Prozent.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Zum ersten Punkt. Das ist mir nicht nachvollziehbar, weil eine Vorbehandlung mit Opiaten ein Ausschlusskriterium für die Studie war. Wahrscheinlich ist die Zahl im EPAR, worauf Sie sich beziehen, die Zahl der Patienten, die dann im Laufe der Studie auf Opiaten waren. Ich glaube, das ist eine Missinterpretation auf

Ihrer Seite gewesen. Deswegen sind in diese Auswertung „bis zum Beginn einer Opiattherapie“ alle Patienten mit eingeschlossen worden.

Zweitens. Dies ist eine multizentrische Studie, die in vielen verschiedenen Ländern gemacht wurde. Da werden als Concomitant Therapy natürlich möglicherweise auch Medikamente verwendet, die in Deutschland nicht zugelassen sind. Das ist eben so in einer heterogenen Welt, wenn man Studien über mehrere Länder macht. Sie haben recht: Wenn man diese Patienten aus der Auswertung herausnehmen würde, würde die Zahl der Patienten kleiner. Da aber sozusagen keine Patienten mit vorbestehender Opiattherapie drin waren, ist der Effekt, glaube ich, nicht so groß, wie Sie ihn jetzt vermuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir sehen ja zunehmend, dass die Publikation dieser Studie im *New England Journal* lückenhaft ist, aber von einem Ausschlusskriterium Opiattherapie lese ich in der Publikation nichts.

(Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Aber im Studienprotokoll!)

– Gut, aber ich finde, das ist eine Desinformation. Genauso würde ich mir natürlich wünschen, dass drinsteht, wie viele Patienten, die bestrahlt wurden, eine Gynäkomastie – eine sehr schwerwiegende und unangenehme Nebenwirkung für den Patienten – bekommen haben. Auch dazu finde ich in dieser Studie und auch im Addendum, muss ich sagen, absolut nichts.

Ich kann es mir als Kliniker schwer vorstellen – Herr Wörmann, vielleicht können Sie das auch noch einmal kommentieren –, dass ein Patient mit einem Prostatakarzinom von vornherein keine Opiatschmerztherapie bekommen hat, wenn er in diese Studie eingeschlossen wurde.

(Zuruf)

– Es waren asymptomatische und mild symptomatische. Aber dass man die mild symptomatischen Patienten alle mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum oder so etwas behandelt, finde ich schwer nachvollziehbar. Steht jedenfalls definitiv nicht in der Publikation.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich kann jetzt nicht explizit sagen, was in der Publikation steht, aber gerade die Unterscheidung in mild-symptomatisch und schwerer symptomatisch ist unter anderem an der Schmerztherapie festgemacht worden.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich sagte nur: nicht an der Art des Opiats, sondern an der Skala des Schmerzes.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Aber das korreliert natürlich miteinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wille, ergänzend dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Nur eine kurze Ergänzung dazu. Das war ein Endpunkt, der post hoc ausgewertet worden ist. Es ist hier die Möglichkeit gegeben, dass es ergebnisgetriggert gewesen ist. Ich würde das von der Bedeutung her sowieso sehr niedrig hängen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ehrmann, bitte.

Herr Ehrmann: Ich fand, dass die Frage vorhin zu den Kreuzresistenzen noch nicht befriedigend beantwortet war. Insbesondere würde mich interessieren, ob es möglich ist, noch Daten zu bekommen, nach welchen Folgetherapien wie zum Beispiel Docetaxel oder Abirateron welche Unterschiede in den endpunktrelevanten Ergebnissen aufgetreten sind. Die sind ja scheinbar dokumentiert worden, aber Daten sind bisher noch nicht dazu veröffentlicht worden. Das ist eine ganz wichtige Frage. Können diese Daten noch nachgeliefert werden? – Danke.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Zum jetzigen Zeitpunkt liegen alle diese Auswertungen noch nicht vor; wie gesagt, der Datenschnitt war im April. Im Moment gibt es nur die deskriptiven Zahlen, welche Folgetherapien Patienten in welchem Rahmen erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, was Sie aus dieser Anhörung mitgenommen haben, was Sie noch einmal herausstellen wollen. Danach würden wir die Anhörung beenden. – Herr Franzen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich will jetzt nicht noch einmal alles wiederholen, was wir hier diskutiert haben. Ich denke, zwei Aspekte, sind sehr wichtig gewesen. Der eine ist: Macht es Sinn, Daten eines zweiten Datenschnitts, der so kurz vor der Anhörung war, noch nachzuliefern? – Wie gesagt, die letzten PFS- und Safety-Daten stammen vom 15. Januar; diese können wir nachliefern. Der Datenschnitt zum Overall Survival ist vom April. Weitere Auswertungen liegen nicht vor. Diese Daten können wir in einer akzeptablen Zeit nachreichen. Da wäre ein Hinweis vom G-BA für uns hilfreich, bis zu welchem Datum das erfolgen sollte.

Der zweite Aspekt – ich möchte ihn deswegen herausstellen, weil er interessanterweise in dieser Anhörung gar nicht diskutiert worden ist –: In der Nutzenbewertung zu diesem Medikament hat zum ersten Mal, wie wir das überblicken, das IQWiG in seiner Bewertung einen Zusatznutzen in allen vier Endpunktkategorien festgestellt; drei dieser Endpunktkategorien sind mit der Bewertung „erheblich“ versehen worden sind. Wenn man das mit anderen Nutzenbewertungen vergleicht, durchaus auch in der gleichen Indikation, dann sehen wir doch schon einen erheblichen Unterschied. Aber letztendlich liegt diese Entscheidung natürlich beim G-BA.

Vielleicht als konkreten Punkt am Ende: Wenn wirklich noch Datennachlieferungen gewünscht sind, wäre ein Hinweis, bis zu welchem Datum diese erfolgen sollten, für die Praktikabilität natürlich sehr hilfreich. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Franzen. – Die letzte Frage kann ich zuerst beantworten: Was binnen der nächsten Woche nicht da ist, kann nicht mehr berücksichtigt werden. In der nächsten Woche beraten wir in der Arbeitsgruppe und dann darauf im Unterausschuss, weil wir zeitlich limitiert sind.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Heißt: Freitag oder Montag?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Montag. – Ihre Anregung, dass es – so muss ich das verstehen – ins Belieben des pharmazeutischen Unternehmers gestellt wird, sich bei Gefallen die IQWiG-Bewertung zur Nutzenbewertung heranzuziehen und ansonsten den G-BA zur

Reparatur zu Rate zu ziehen, werde ich an den Gesetzgeber weiterleiten. Ich gehe aber davon aus, dass sie nicht aufgenommen wird. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, sollte es bei der guten Ordnung bleiben, dass das IQWiG die Dossiers bewertet und wir die harte Organisation im technischen Sinne sind.

Herzlichen Dank für die Diskussion. Dann bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 13.08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-01-01-D-146 Enzalutamid

Stand: November 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Enzalutamid Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	• Beschluss vom 4. Juli 2013 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
[…] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid n.b. Xtandi®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.
GnRH (LHRH)-Analoga:	
Buserelin L02AE01 Profact®	Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.
Leuprorelin L02AE02 Enantone®	Zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.
Triptorelin L02AE04 Pamorelin®	Pamorelin LA 22,5 mg ist indiziert zur Behandlung des – lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. – lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.
Histrelin L02AE05 Vantas®	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs.
GnRH (LHRH)-Antagonisten:	
Abarelix L02BX01 Plenaxis®	Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Degarelix L02BX02 Firmagon®	Firmagon® ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fort-geschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.
Nichtsteroidale Antiandrogene:	
Flutamid L02BB01 Flutamid Stada®	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analogon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprachen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.
Bicalutamid L02BB03 Casodex®	Casodex® 50 mg ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade erreicht werden soll.
Steroidale Antiandrogene:	
Cyproteronacetat G03HA01 Androcur®	Zur palliativen Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, – wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. – initial zur Verhinderung von unerwünschten Folgeerscheinungen und Komplikationen, die zu Beginn einer Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosteron hervorgerufen werden können. – zur Behandlung von Hitzewallungen, die unter der Behandlung mit LHRH-Agonisten oder nach Hodenentfernung auftreten.
Androgen-Biosynthese-Hemmer (CYP17-Inhibitior):	
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga®	Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: – zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).
Immunstimulanzien:	
Sipuleucel-T L03AX17 Provenge®	Provenge ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Zytostatika:	
Docetaxel L01CD02 Taxotere®	Taxotere® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. (FI Taxotere® 2012-06)
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone®	Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. (FI Onkotrone® 2010-08)
Estramustin L01XX11 Estracyt®	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. (FI Estracyt® 2013-05)
Cisplatin L01XA01 Cisplatin HEXAL® PI	Palliative Polychemotherapie bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen. (FI Cisplatin HEXAL® PI 2008-11)
Glucocorticoide:	
Dexamethason H02AB02 Fortecortin®	Palliativtherapie maligner Tumoren.
Methylprednisolon H02AB04 Urbason®	– als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie.
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenenmalignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Arzneimittelregister Europäische Kommission, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (Enzalutamid) 6

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: 6

Systematische Recherche: 6

IQWIG Berichte/G-BA Beschlüsse 8

Cochrane Reviews 10

Systematische Reviews 12

Leitlinien 22

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 35

Einzelstudien 35

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: 39

Literatur: 41

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (Enzalutamid)

Enzalutamid (Xtandi™) ist indiziert Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation

„metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom " durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 29.08.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: DGHO-Onkopedia, NCCN, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 421 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 97 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 38 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

IQWIG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA (2012): ZD Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cabazitaxel [1] *Siehe auch:* **IQWIG Bericht (2012):** Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [2]	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet: 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: - 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 geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. 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: - Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).
G-BA (2012): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abirateronacetat [3] *Siehe auch:* **IQWIG Bericht (2012):** Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [4]	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet: a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt: - Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen: - Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB

8

	V).
G-BA (2013): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). [5] *Siehe auch:* ***IQWiG Bericht, 2013 (Nr. 160):*** Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [6]	**Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012:** Zytiga® ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon: • zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemo-therapie noch nicht klinisch indiziert ist. **Zweckmäßige Vergleichstherapie:** • Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid). *Erläuterungen: Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z. B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Grading) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.* **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:** Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). [7]	• Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinien-recherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Das kastrationsresistente Stadium ist definiert durch das Vorliegen dreier konsekutiver PSA-Anstiege (zwei Werte mindestens 50 % über dem Nadir), bei Serum-Testosteronwerten im Kastrations-bereich (< 20 - 50 ng/dl) und PSA-Progression trotz Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 bis 6 Wochen bzw. trotz sekundärer Hormonmanipulation und/oder klinischer Progression von Knochen- und/oder Weichteilmetastasen[1]. • Die Daten-lage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation (mit LHRH-Analoga, GnRH-Antagonisten und/oder Antiandrogenen) unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit PSA- und/oder radiographischer Krankheitsprogression unter konventioneller Androgen-entzugstherapie (LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten) die sich im asympto-matischen oder mild symptomatischen Stadium befinden, stellt die Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation eine zweckmäßige Therapie dar. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen, die die Fortführung der konventionellen Androgen-entzugstherapie in der

9

	vorliegenden Therapiesituation empfehlen. Die Intensivierung der Therapie durch die Hinzufügung von Antiandrogenen (kombinierte, maximalen Androgenblockade) hat für die nichtsteroidalen Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden und wird daher nur nach individueller Abwägung als Therapieoption angesehen.[2] • Die Antiandrogene Bicalutamid und Flutamid unterliegen jeweils einem Festbetrag und werden als wirtschaftliche Therapien eingestuft. ---------- [1] z.B. Retz M., Gschwend J. E., Tumortherapie in der Uroonkologie, Springer 2010; Heidenreich A., Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011. [2] Wirth M. et al., Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung, 2011, S. 166.

Cochrane Reviews

Shelley et al. 2006: Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. [8]	**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) • Population: 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. • Intervention: Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin) • Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Krankheitsspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇨ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben • Sekundäre Endpunkte: Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität **Hauptergebnisse:** **Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:** ○ Docetaxel vs. Docetaxel+Thalidomid (Phase II, n=25 vs. 50): durchschnittliche Überlebenszeit von 14,7 Monaten und 28,9 Monaten (Kombinationstherapie), n.s., p=0,05. ○ Docetaxel+Prednison(+Estramustin) vs. Mitoxantron+Prednison: - Drei Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Docetaxel+Prednison (Ø Median: 18,2; p<0,005). Dabei war nur die dreiwöchige Therapieform mit Docetaxel stat. signifikant Überlegen, nicht aber die

10

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).

- Andere Chemotherapien: Mitoxantron, (5-FU, Doxorubicin, Vinorelbin, Cyclophosphamid) zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Vergleichstherapien hinsichtlich Gesamtüberleben (Ø Median Gesamtüberleben (Monate): 15,8 (Mitoxantron), 8,3 (Cyclophosphamid), 8,3 (5-FU), 10,1 (Doxorubicin)

Sekundäre Endpunkte:

- **Schmerzlinderung:**
  in 17 Studien nicht getestet und in 15 Studien nur als Kombinationsendpunkte (Kommentar der Autoren: Unterschiede in Definition von Schmerz, rekrutierten Patienten oder Studiendesign. Daher kein Vergleich möglich):
  - 5-FU, Estramustin+Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) ⇨ 62%-76% Schmerzlinderung
  - Hydroxyurea, Cyclophosphamid, Methotrexat und Cisplatin, Estramustin+Prednison, Prednison (Single), Docetaxel +Estramustin+ Prednison, Estramustin (Single) ⇨ 22%-40% Schmerzlinderung
- **Lebensqualität:**
  (4 von 47 eigeschlossenen Studien waren designed, um Lebensqualität zu messen):
  - Mitoxantron+Prednison vs. Prednison (Single) (Tannock et al., 1996): Mitoxantron + Prednison zeigte eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Prednison allein in ,,overall well being" (29% versus 12%, P= 0.01, gemessen mit "Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument" und zwei "EORTC assessment protocols").
  - Docetaxel + Prednison vs. Mitroxantron + 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.

Allgemeine Hinweise:

- 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

11

	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. PSA-Ansprechen • 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.

Systematische Reviews

Erstlinientherapie	
NICE technology appraisal guidance, 2009: Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 101.[9]	**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]

12

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]
- Docetaxel in combination with estramustine ± prednisone, 2 RCTs:
  - Docetaxel + estramustine versus mitoxantrone + prednisone:
    Statistically significant benefit in overall survival for docetaxel + estramustine (HR 0.80; 95% CI 0.67-0.97), Median survival 17.5 Mo vs. 15.6 Monate (p=0.02). (Petrylak 2004)
  - Two different regimens of docetaxel + prednisone + estramustine versus mitoxantrone + prednisone: non-statistically significant reduction in death in the docetaxel groups. Non-statistically significant longer median survival in the docetaxel groups.[2]

Erläuterungen:

[1] **Docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone**: Meta-analyse von 3 RCTs comparing mitoxantrone plus a corticosteroid with corticosteroid alone. Although various health outcomes other than mortality were measured in those studies (including health-related quality of life and pain response in two of them), the only outcome suitable for the pooling of results was overall survival. The pooled estimate of the hazard ratio for death for mitoxantrone plus corticosteroid versus corticosteroid was 0.99 (95% CI 0.82 to 1.20). This was then compared indirectly, using appropriate statistical analysis, with that from the TAX327 study, giving an indirect hazard ratio for death for docetaxel plus a corticosteroid (prednisone or prednisolone) versus corticosteroid alone (prednisone, prednisolone or hydrocortisone), of 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999). The Assessment Report notes that results of the adjusted indirect comparison should be interpreted with caution because the underlying trials differed in patient population and methodology.

[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.
Winquist et al. 2006: 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 [10]	**Systematische Literaturreche** zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien) **Hauptergebnisse:** **Docetaxel** (basierend auf 2 großen RCTs) • **Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison** (Studie Tannock et al., 2004): ○ Gesamtüberleben: 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. ○ Pain response: 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).

14

	Mitoxantron Mitoxantron+Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) vs. Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) (basierend auf 3 RCTs ⇨ siehe Collins et al. 2006 für Einzelergebnisse der betreffenden Studien: Tannock et al., 1996; Berry et al., 2002; Kantoff et al., 1999) ○ Gesamtüberleben: Alle Studien haben auf Gesamtüberleben getestet (nicht immer als primären Endpunkt). Keine Studie fand einen stat. signifikanten Unterschied. In zwei Studien stat. sign. Unterschied zugunsten Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison in der PFZ (8,1 vs. 4,1; p=0,018 / 3,7 vs. 2,3; p=0,02). ○ Pain Response: Nur eine Studie (Tannock, 1996) mit Pain Response als primären Endpunkt. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison (Single) (29% vs. 12%; p=0.01). ○ QoL: In zwei Studien (Tannock, 1996 & Kantoff, 1999) wurde QoL getestet. Verbesserung unter Mitoxantron + Prednison vs. Kortikosteroid (Prednison oder 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, Methotrexate, EMP)** (basierend auf vier Studien): Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede. • **Doxorubicin und Epirubicin** (basierend auf 5 RCTs): Hierzu nur eine Studie mit Gesamtüberleben als Endpunkt (stat. signifikante Verbesserung in Gesamtüberleben wenn 5-FU+Doxorubicin+Mitomycin-C kombiniert gegeben wurde und gegen eine fortlaufende Therapie mit denselben Substanzen (Median survival: 8,7 vs. 7,1 Monate; p=0,025) getestet wurde; Pain response erhoben zwei Studien. Stat. sign. Unterschied zugunsten Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid wenn gegen Hydroxyurea untersucht wurde (26% vs. 13 %; p=0.048). Keine Studie erhob QoL. • **Nicht-zytotoxische Mittel** (basierend auf sieben RCTs): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
DeDosso et al. 2008: Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions [11]	**Literaturrecherche** nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom **Hauptergebnisse** (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen): Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert: • **Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison** (SWOG 9916): ○ Gesamtüberleben: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p=0,01) ○ Median Zeit bis zur Progression: 6,3 Monate (Docetaxel+Estramustin+Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron+ Prednison), p<0,001) ○ PSA response/objective response rate: 50% Docetaxel vs. 27% Mitoxantron / 17% vs. 11% ○ QoL: nicht evaluiert. ○ Nebenwirkungen (Grade 3-4 oder Grade 5): kardiovaskuläre Nebenwirkungen 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische Nebenwirkungen 6% vs. 1% und

15

	neurologische Neben-wirkungen 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (p<0,05). • **Docetaxel + Prednison** (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), **Docetaxel + Prednison** (wöchentlich – "Docetaxel 1w") **vs. Mitroxantron + Prednison** (dreiarmige Studie, TAX 327): ○ Gesamtüberleben: 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. ○ Pain Response: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; p<0,001) ○ QoL: unter Docetaxel (3w und 1w) wurde eine Verbesserung (keine Signifikanzangabe) hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert (Docetaxel 3w 22%, Docetaxel 1w 23% vs. Mitoxantron 13%) ○ Nebenwirkungen (Grad 3-4): Neutropenie unter Docetaxel 3w stat. signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%) **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.
Collins et al. 2006: A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer [12]	**Systematische Literaturrecherche** bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen **Hauptergebnisse:** Drei Studien mit Intervention Docetaxel: • **Docetaxel + Prednison** (3w und 1w) **vs. Mitoxantron + Prednison** (⇨ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004): ○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz). • **Docetaxel** (Intervention A = 3 w; Intervention B = 2x alle 3 Wochen) **+ Estramustin + Prednison vs. Mitxantron + Prednison** (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42): ○ Intervention A: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel vs. Mitoxantron (HR: 0,94; KI: 0,29-1,02). Keine Angaben oder stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Pain Response und QoL. ○ Intervention B: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (HR: 0,86; KI: 0,68-1,08) • **Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison** (⇨ SWOG Studie von Petrylak et al., 2004): ○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz). Vier Studien mit Intervention Mitoxantron: • **Mitoxantron + Prednison + Clodronat vs. Mitoxantron + Prednison + Placebo** (Ernst et al., 2003): ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden (alle Endpunkte). • **Mitoxantron + Prednison vs. Prednison** (**2 RCTs**: Tannock et al., 1996 (n=161); Berry et al., 2002 (n= 120)): ○ Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien). • **Mitoxantron + Hydrocortison vs. Hydrocortison** (Kantoff et al., 1999 (n=242): ○ Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer

16

	Endpunkt in der Studie) Die kombinierte Analyse der drei Studien zu Mitoxantron + Corticosteroid vs. Corticosteroid (allein) bestätigt die Einzelergebnisse der Studien und zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR: 0,99; KI: 0,82-1,20). Andere Endpunkte konnten nicht gepoolt werden, da sie in den drei Studien unterschiedlich gemessen wurden (Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben). Zwei Studien (Tannock et al., 1996 und Kantof et al., 1999) haben Lebensqualität und Pain Response gemessen und stat. signifikante Ergebnisse zugunsten von Mitroxantron vs. Corticosteroid (keine Signifikanzangaben) identifiziert. **Allgemeine Hinweise:** Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.
Qi et al. 2011: Docetaxel-based therapy with or without estramustine as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. [13]	**Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche.** **Vergleich:** Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Estramustin zu einer Docetaxel Chemotherapie (Erstlienientherapie) **Endpunkte:** • Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität • Sekundäre Endpunkte: PSA Ansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3/4) **Ergebnisse (basierend auf 4 RCTs mit N(total)= 400 Patienten):** • 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. Allgemeine Hinweise: • 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)	
Mathew & DiPaola, 2007: Taxane refractory prostate cancer. [14]	**Systematische Literaturrecherche** nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu. **Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:** • **Studie Lin et al., 2006** (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Taxan-therapie, wurden zu entweder einer Mitoxantron + Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert. ○ Primärer Endpunkt "PSA-Abfall ≥ 50%. bei mind. 25% der Zweitlinienpatienten": 20% (Mitoxantron + Prednison) vs. 17% (Ixabepilon) (95% KI: 9-35; medianes Gesamtüberleben 12.5 Monaten vs. 13 Monate; n = 41). **Retrospektive Daten:** Studie von Beekman et al., 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Studie von

17

	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)
Chowdhury et al. 2007: Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. [15]	**Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie** (Vorbehandlung mit Docetaxel): • **Studie Ohlmann & Heidenreich, 2005** (Phase-II-Studie, n=25): ○ 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): ○ 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 ≥ 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 Drittlinientherapie. **Docetaxel als Zweitlinientherapie nach Mitoxantron Progression** (keine Erstlinientherapie mit Docetaxel): • **Joshua et al., 2005** (prospektiv, Phase-II-Studie; n= 20): ○ 45% (9/20) Patienten zeigten eine >50% PSA-Reduktion (für mind. 1 Monat) mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten. • **Saad et al., 2005** (prospektiv, Phase-II-Studie, n=30): ○ 85% (17/20) Patienten zeigten eine PSA-Reduktion von >50% und eine Pain Response von 60%. **Cross-Over-Trials** (Retrospektive Daten): • **Michels et al., 2005** (retrospektiv, Docetaxel (Erstlinientherapie) und nachfolgend Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35 vs. Mitoxantron (Erstlinientherapie) und nachfolgend Docetaxel (Zweitlinientherapie) n=33): ○ Keine signifikanten Unterschiede zwischen Mitoxantron und Docetaxel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben, jedoch ein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSA-Response zum Nachteil von

18

	Mitoxantron vs. Docetaxel als Zweitlinientherapie (15% vs. 44%; p=0,012). Zweitlinientherapie assoziiert mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen: 64% Patienten unter Docetaxel und 46% Patienten unter Mitoxantron benötigten Reduktionen in der Dosierung, Verzögerung oder Abbruch der Chemotherapie • **Oh et al., 2006** (n = 68; Mitoxantron (Erstlinientherapie) dann Taxantherapie (Zweitlinientherapie) n=33 vs. Patienten Taxantherapie (Erstlinientherapie) dann Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35): ○ Taxanbasierte Therapie zeigte statistisch signifikante Vorteile im PFS sowohl bei Erstlinientherapie, also auch als Zweitlinientherapie (p<0.05), keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des totalen PFS und hinsichtlich 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 (progressionsfreies Intervall 3,2 bzw. 3,7 Monate) **Allgemeine Hinweise zu anderen Substanzen:** • **Satraplatin + Prednison vs. Prednison** (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie): ○ bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden. • **Weitere (ältere) Substanzen:** Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamide und Vinorelbin. ○ 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): Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.
RD & CT (NHS): Evaluation Report, 2011: The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer.[16]	**Wirksamkeit von Cabazitaxel** (Phase-III-Studie, TROPIC-Studie): Design/Methode: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie in der Cabazitaxel gegen Mitoxantron verglichen wurde. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison/Prednisolon. Patienten: >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) Endpunkte: primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (Zeitpunkt zwischen Randomisierung bis zum Tod). Sekundäre Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt), Tumoransprechrate, 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. **Ergebnisse:** • **Primärer Endpunkt:** ○ Gesamtüberleben: 15,1 Monate (Cabazitaxel) vs. 12.7 (Mitoxantron);

19

	HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p < 0,0001 • **Sekundäre Endpunkte:** ○ Progressionsfreies Überleben: 2,8 Monate (Cabazitaxel) vs. 1,4 (Mitoxantron); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p<0.0001 ○ Tumoransprechrate: 14,4% vs. 4,4%; OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005 ○ PSA-Ansprechrate: 39,2% vs. 17,8%; OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002 ○ Tumorprogression: 8,8 vs. 5,4 Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p < 0,0001 ○ PSA-Progression: 6,4 vs. 3,1 Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001 ○ Schmerzansprechen und Schmerzprogression: keine statistisch signifikanten Unterschiede • **Nebenwirkungen (UE):** ○ häufigste UE (Cabazitaxel): hämatologische UE, Neutropenien : 94% der Patienten; Grad ≥3 82% der Patienten ○ Todesfälle aufgrund von UE: 18 (Cabazitaxel), davon in 7 Fällen Neutropenie als Ursache ○ 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). **Allgemeine Hinweise:** ○ Ausgangs PSA-Wert (median): 143,9 µg/l (Cabazitaxel) vs. 127.5 µg/l (Mitoxantron) ○ Knochenmetastasen: 80% (Cabazitaxel) vs. 87% (Mitoxantron)
NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2009: Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. [17]	**Innovationen und/oder Vorteile:** ○ Kein zugelassenes Arzneimittel für Männer mit metastasiertem HRPC die unter oder nach einer Erstlinien-Chemo-therapie progredient sind. **Existierende Komparatoren und Behandlungen:** ○ 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 Behandlungs-optionen. **Management Optionen beinhalten:** ○ 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.
Horizon Scanning in Oncology, HTA Zentrum Bremen, 2011: Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line	**Derzeitige Behandlungen:** • **Chemotherapie:** ○ 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-

20

therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. [18]	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, Strahlungstherapie und Bisphosphate für Knochenmetastasen. **Evidenz** (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010): ○ Evidenzdarstellung der Phase-III-TROPIC-Studie (für eine detaillierte Beschreibung der Studie siehe de Bono 2011)
Beckett et al. (2012). Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. [19]	**Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis Februar 2012** ***Übersicht der vorhandenen Studien zu Abirateronacetat bei mCRPC Patienten:***

Studie	Phase/ Design	Dosierung	Primärer Endpunkt	Primärer Endpunkt Ergebnisse	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	Abiraterone 14.8 mo vs placebo 10.9 mo; mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54 to 0.77)	Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)

OP= open label; SA= single arm; DB= double blind; PC= placebo controlled

21

Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand: März, 2011: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. [20]	**<u>Erstlinientherapie bei symptomatischen Patienten:</u>**
	
	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:
	
	• Docetaxel 75 mg/m^2 Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+): *"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++)
	
	Erstlinientherapie asymptomatische Patienten:
	• Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der AD sind bisher unzureichend untersucht. (Empfehungsgrad: 0; LoE: 4 (Expertenkonsens)).
	• Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden:
	  ○ Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.
	  ○ Eine kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.
	  ○ Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen.
	(Empfehlungsgrad: A; LoE: 1-3).
	<u>*Erläuterung zur Evidenz*</u>: Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation bei Diagnose eines Rezidivs fortgeführt oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich (nicht in Evidenztabellen aufgeführt). Bei den publizierten Studien handelt es sich um retrospektive Analysen von kleinen Fallserien mit großem Risiko verzerrter Ergebnisse (Bias) und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden. Während laut Taylor et al. die Unterbrechung der AD prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain et al. diesen Zusammenhang nicht herstellen. Bei Fowler et al. und Manni et al. wurden Patienten mit progredienter Erkrankung Androgene verabreicht und ein rascher Progress beobachtet. Die Ergebnisse lassen eine sichere Antwort auf die Frage der Auswirkungen des Absetzens einer bestehenden AD nicht zu. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie von 2007 [150] wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende AD auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie äußert sich zum Thema nicht in einer Empfehlung.

22

	Zahlreiche Substanzen sind zur sekundären Hormondeprivation des unter primärer AD progredienten PCa getestet worden (z. B. Kortikosteroide, Ketoconazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Dabei zeigte sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte. Dies bestätigte sich in der Update-Recherche 2011. Die einzige identifizierte randomisierte kontrollierte Studie zur Gabe von Kortikosteroiden im Vergleich zu einer zusätzlichen Gabe des selektiven Östrogenrezeptor-Modulators (SERM) Diethylstilbestrol ergab keinen statistisch signifikanten Benefit für die zusätzliche Gabe des SERM. Verschiedene weitere Studien zu anderen Wirkstoffen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen sind auf den PSA-Verlauf als Hauptendpunkt beschränkt. Der Einsatz von Kortikosteroiden allein oder in Kombination mit anderen Substanzen kann sowohl Symptome als auch die Lebensqualität vorübergehend bessern. Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen AD. Das so genannte Antiandrogenentzugssyndrom (Antiandrogen Withdrawal Syndrome) geht also bei einem Teil der Patienten ebenfalls mit einem biochemischen Ansprechen einher. Die Experten schätzen diese Evidenz als so schwach ein, dass die Beendigung der AD nicht als gleichwertige Therapieoption zu Beibehaltung bzw. Modifikation der AD angesehen wird. Das Risiko einer Progredienz unter Absetzen der AD wird als so hoch eingeschätzt, dass diese Option nicht empfohlen wird. Aufgrund der Tatsache, dass die Evidenz für die genannten Optionen schwach und wenig aussagekräftig ist bzw. eine klare Empfehlung zur Art einer sekundären kombinierten AD nicht gegeben werden kann, wurden wichtige Aufklärungsinhalte festgelegt, die es dem Patienten erleichtern sollen, aktiv an einer Therapieentscheidung mitzuwirken. • Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei: ○ raschem PSA-Anstieg (PSADT < 3 Monate): ○ Progression in der Bildgebung; ○ PSA-Anstieg und Therapiewunsch. Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen. (Empfehlungsgrad: 0; LoE: 4 (Expertenkonsens)). *Erläuterung der Evidenz:* Ob eine Chemotherapie schon bei asymptomatischen Patienten mit alleinigem PSA-Anstieg oder bei durch Bildgebung nachgewiesener Progression begonnen werden soll, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum Nutzen einer frühen Therapie (bei asymptomatischen Patienten) versus einer späteren Therapie (bei symptomatischen Patienten) gibt es bisher nicht. In der TAX327-Studie war etwa die Hälfte der Patienten ohne Schmerzen zu Beginn der Studie. Diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil von 2,9 Monaten bei dreiwöchentlicher Gabe von Docetaxel im Vergleich zu den beiden anderen Armen (wöchentlich Docetaxel niedriger dosiert, dreiwöchentlich Mitoxantron) für die Gesamtgruppe. In der randomisiert kontrollierten Studie von Petrylak et al. (n=770), die einen Überlebensvorteil von etwa zwei Monaten bei Gabe von Doxetacel plus Estramustin im Vergleich zu Mitoxantron plus Prednison zeigte, waren in jeder Gruppe auch 18 % (n=60) asymptomatische Patienten

	eingeschlossen. Trotz Publikation der beiden Studien ist demzufolge die Frage des Beginns der Chemotherapie weiterhin nicht eindeutig geklärt. Es liegen nur exploratorische Subgruppenanalysen vor. Gegen einen Beginn im asymptomatischen Stadium spricht, dass der Patient mit Einleitung der Chemotherapie therapiebedingt symptomatisch wird. Andererseits muss auch die psychische Situation des Patienten mit in Betracht gezogen werden. Das Wissen um den Anstieg des PSA-Werts ist psychisch belastend. Dementsprechend besteht häufig – ebenso wie bei Nachweis einer asymptomatischen Progression in der Bildgebung – ein starker Therapiewunsch. Die Empfehlung wird daher (analog zu einer interdisziplinär erarbeiteten Therapieempfehlung von Miller et al. 2006) mit schwachem Empfehlungsgrad formuliert. ---------- **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: ○ Chemotherapie ○ hormonablative Therapie ○ Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) ○ Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper ○ lokale perkutane Strahlentherapie ○ Radionuklidtherapie ○ symptombezogene Supportivtherapie ***(LoE: 4 / SoE: 0)*** • 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: 1+ / SoE: A)*** **Zweitlinientherapie**: • Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden. ***(LoE: 1+ / 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: 1+ / 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: 1+ / 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: 1-3 / SoE: A)*** → Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand Aktualisierung 2011: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. **[20]**	

24

	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: Für diese Erläuterung werden zwei Literaturquellen angegeben, zum einen eine Phase III Studie von Fossa et al. 2001 (siehe Tabelle „Studien zu Kortikosteroiden") und eine Retrospektive Analyse von Venkitaraman et al. 2007.*
NICE, 2009: Prostate cancer: diagnosis and treatment [21]	**Recommendation** • A corticosteroid such as dexamethasone (0.5 mg daily) daily is recommended as thirdline hormonal therapy after androgen withdrawal and anti-androgen therapy for men with hormone-refractory prostate. Qualifying statement: There is evidence from several case series to support this recommendation.
European Association of Urology (EAU), Stand: 2009: EAU guidelines on prostate cancer [22] *Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010*	**Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:** **Erstlinientherapie:** • Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m^2 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 HRPC 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). **Zweitlinientherapie:** • Cabazitaxel sollte anschließend an eine Docetaxel-Therapie, als effektive Second-Line Behandlung in Betracht gezogen werden (Grade A) *"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."*
European Association of Urology (EAU), 2013: Guidelines on Prostate Cancer [23]	**Deferred treatment for metastatic PCa (stage M1):** • There are only very sparse data on this subject. The only candidates for such treatment should be asymptomatic patients with a strong wish to avoid treatment-related side-effects *(LE: 4)*

25

	Androgen deprivation in castration-resistant PCa: • The recommendation to continue ADT with LHRH analogues, despite PSA progression, is based on the data of Manni et al. (kleine RCT; N=58). They demonstrated significantly lower survival rates in patients without complete androgen blockade (CAB). However, these data have been challenged by two trials (eine retrospektive Analyse mit 341 Patienten; und Analyse der 5 SWOG Phase II Chemotherapiestudien mit 205 Patienten) that showed only a marginal survival benefit for patients remaining on LHRH analogues during second- and third-line therapies. However, in the absence of prospective data, the modest potential benefits of a continuing castration outweigh the minimal risk of treatment. Androgen suppression should therefore be continued indefinitely in these patients. **Secondary hormonal therapy:** • For the patient with progressive disease after ADT, there are many therapeutic options. They include antiandrogen withdrawal, addition of anti-androgens, anti-androgen replacement, oestrogenic compounds, adrenolytic agents, and novel approaches. **Classical hormonal treatment alternatives after CRPC occurrence:** *Note: Simple old fashion modalities have been reported, without any associated survival benefit ever reported* • Bicalutamide • Switching to an alternative anti-androgen therapy • Anti-androgen withdrawal accompanied by simultaneous ketoconazole • Oestrogens (Evidenzbasis: kleine Studien; oft Kohortenstudien; PSA als Hauptendpunkt, teilweise retrospektive Datenanalyse) **How to choose the first "second line" treatment in CRPC:** The timing of second-line treatment remains unclear in metastatic CRPC. Provided it is available, Sipuleucel T should probably be used early in the course of the disease. Until abiraterone acetate became available clinically, the discussion focused solely on when to start docetaxel therapy, after all the secondary classical hormonal manipulation had been undertaken. It is advisable to start it immediately in symptomatic patients, if possible every 3 weeks, because this schedule is associated with an improvement in survival. However, a weekly regimen will result in the same symptom improvement and must be considered in patients unable to receive the optimal regimen (LE: 1b), as it is more effective than best supportive care (99). In asymptomatic patients, timing is not so clear and must be discussed individually. **Summary of treatment after hormonal therapy (first second-line modality):** • It is recommended to stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. (GR: B). • No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary treatment (i.e. hormonotherapy or chemotherapy) as no clear predictive factors exist. (GR: C)

26

	• Second-line salvage hormonal treatment using abiraterone acetate is considered to be a valid option. It must be remembered that one of the 2 coprimary end-points of the pivotal trial has not yet been met. (GR: A) *Comment*: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual antiandrogen withdrawal effect will be apparent. **Cytotoxic and pre/post-docetaxel therapy in CRPC:** In patients with metastatic CRPC who are candidates for cytotoxic therapy, docetaxel at 75 mg/m2 every 3 weeks is the drug of choice because it has shown a significant survival benefit. (GR: A).
Canadian Urological Association (CUA), Stand: Juni 2010: Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. [24]	**Erstlinientherapie:** • Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (LoE 1, Gr A) • Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt: Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (LoE 2, Gr B) **Zweitlinientherapie:** • Mitoxantron *"For now, mitoxantrone is considered the de facto second-line chemotherapy, but has limited activity and increased toxicity in this setting".* (LoE 4, Gr D)" • Docetaxel Wiederbehandlung Bei Patienten die keine definitive Docetaxel-Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden: *"For patients who have not demonstrated definitive evidence of resistance to docetaxel, retreatment with docetaxel agent can be considered"* (LoE 3, Gr C) • Cabazitaxel *"In light of these positive results, cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients."* **Nicht empfohlen:** • Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen Toxizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen (LoE 2, Grade C). **Systemic corticosteroid therapy** • 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).** **Asymptomatic patients:** • In patients who develop CRPC and who are relatively asymptomatic, secondary hormonal treatments may be attempted. *(Level 2 Evidence, Grade C recommendation).* *Erläuterung: To date, no study of secondary hormone treatment has demonstrated benefits in terms of survival, but most trials have been smaller and heavily confounded by the future treatments used. In patients treated with luteinizing-hormonereleasing hormone agonist monotherapy or who have had anorchidectomy, total androgen blockade (TAB) with testosterone antagonists, such as bicalutamide, can offer PSA responses in 30% to 35% of patients. For patients who progress on ADT without evidence of distant metastases, it is suggested to screen them for bone metastases and to monitor them*

27

	for visceral metastases/progression with abdomen and chest imaging. Exact timing of imaging may be modulated using PSA doubling time. Imaging techniques most commonly used include nuclear bone scans and abdominal computed tomography and chest X-ray. The role of magnetic resonance imaging and positron emission tomography is still unclear. • Because the androgen receptor remains active in most patients who have developed castration resistant disease, it is recommended by groups, such as ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), CCO (Cancer Care Ontario) and others, that ADT should be continued. *(Level 3 Evidence, Grade C recommendation)*. • 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. *(Level 3 Evidence, Grade C recommendation)*
National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines Version 3.2012 Prostate Cancer [25]	• 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 date for men with symptomatic castration-recurrent prostate cancer. Symptomatic patients who are nit 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 approves 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 prologs 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

28

	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)*** ---------- ***Notes:*** Currently, no consensus exists for the best additional therapy following docetaxel failure in metastatic CRPC patients. Options include abitaterone acetate (category 1), cabazitaxel (category 1), salvage chemotherapy, docetaxel rechallenge, mitroxantrone, secondary ADT, sipuleicel-T, and participation in clinical trials. 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….. The decision to initiate therapy with abiteraterone acetate with prednisone or cabazitaxel 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. 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. NCCN panelists agreed that docetaxel rechallenge may be useful in some patients (category 2 instead of category 1 in this setting). Mitoxantrone remains a palliative treatment option for men who are not candidates for taxane-based therapy based on older randomized studies showing improved palliative responses and duration of palliative benefit. While limited evidence suggests potential palliative benefits with mitoxantrone and a variety of chemotherapeutic of hormonal agents, no randomized studies have demonstrated improved survival with these agents after docetaxel failure. Treatment with these agents could be considered after an informed discussion between the physician and an individual patient about treamtment hoals and risks/side effects and alternatives, which must include best supportive care. → Systemic Therapy for metastatic CRPC: For symptomatic patients who cannot tolerate docetaxel, mitoxantrone may provide palliative benefit. The traditional

29

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013: Prostate Cancer [26]	option of glucocorticoids and external beam radiotherapy (EBRT) for symptomatic bone metastases remains available for patients with focal pain or impending pathologic fractures. *Note: Alle recommendations are category 2A unless otherwise indicated* Studies positive for metastases • Maintain castrate serum levels of testosterone and • Denosuab (category 1) or zoledronic acid (catergory 1) if bone metastases Symptomatic: *Yes:* Docetaxel (category 1); Radium-223 for symptomatic bone metastases (category 1); Mitoxantrone (for patients who are not candidates for docetaxcel-based regimens); Abiraterone acetate (for patients who are not candidates for docetaxcel-based regimens); Enzalutamide (for patients who are not candidates for docetaxcel-based regimens); Palliative RT or radionuclide for symptomatic bone metastases; Clinical trial. *No:* Sipuleucel-T (category 1); Secondary hormone therapy (antiandrogen, antiandrogen withdrawal, abiraterone acetat (caterogy 1); enzalutamide, ketoconazile, steroids, DES or other estrogen); Docetaxel (Note: Although most patients without symptoms are not treated with chemotherapy, the survival benefit reported for docetaxel applies to those with or without symptoms. Docetaxel may be considered for patients with signs of rapid progression or hepatic metastases despite lack of symptoms); Clinical trial
Arranz et al. (2012): SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer [27]	• 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.

30

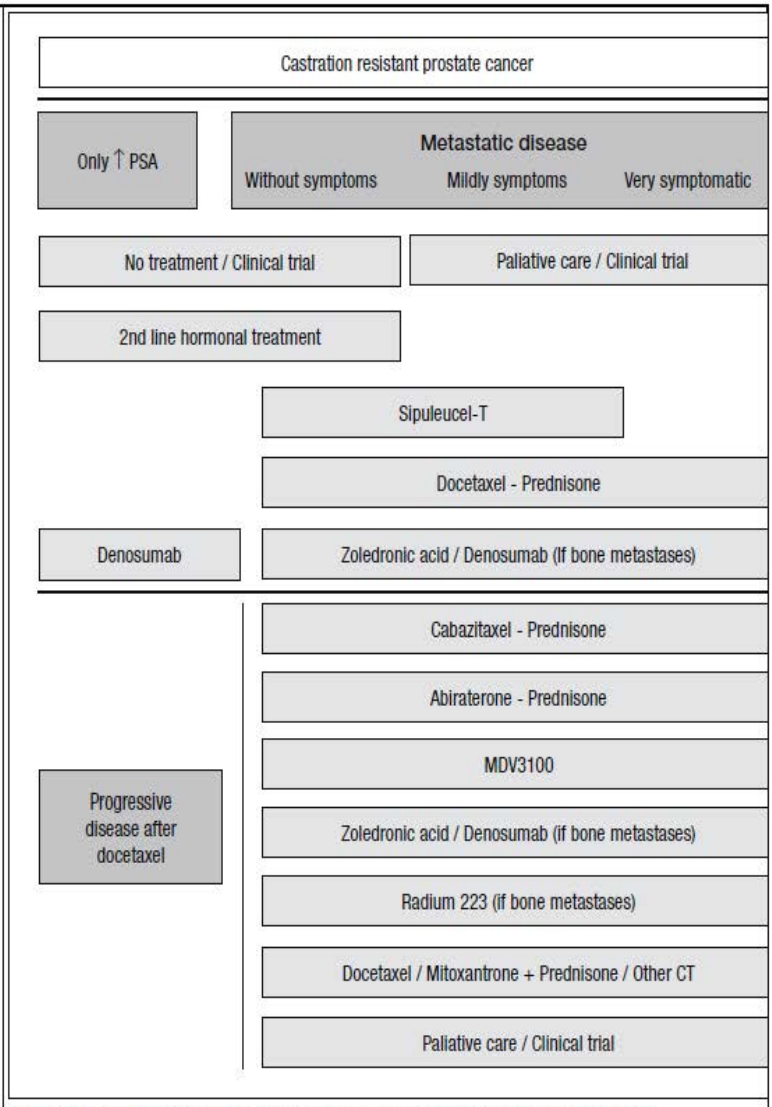


Fig. 1 Therapeutic options for CRPC according to results obtained in phase III trials

American Urological Association (AUA) Guideline, 2013: Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. [28]	**Asymptomatic or minimally symptomatic, mCRPC without prior docetaxel chemotherapy**: • Clinicians should offer abiraterone + prednisone, docetaxel, or sipuleucel-T to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy. *[Standard; Evidence Level Grade A (abiraterone)/B (docetaxel) /B (sipuleucel-T)]* *Evidenz zu Abirateron Empfehlung:* In the COU-AA-302 study, Ryan et al.30 randomized 1,088 men with mCRPC who had not received prior

31

	chemotherapy to receive either abiraterone 1,000mg daily plus prednisone 5mg twice a day or placebo plus prednisone 5 mg twice daily. The primary outcomes of the study were radiographic-progression free and OS. Participants randomized to receive abiraterone + prednisone had statistically significant improvement in radiographic progression-free survival and showed a trend towards improvement in OS (HR=0.53 (p<0.001) and 0.75 (p=0.01), respectively). Although grade 3-4 mineralocorticoid related adverse events and liver function abnormalities were more common in the abiraterone group, the agent was generally well-tolerated. Abiraterone is associated with expected increases in mineralocorticoids upstream of CYP17A, accounting for the treatment-related side effects, such as hypertension, hypokalemia, edema and fatigue that respond to low dose glucocorticoids. Use of abiraterone in combination with low-dose prednisone is required to prevent these treatment-related increases in ACTH and attendant side effects. *Evidenz zu Docetaxel Empfehlung*: In the TAX-327 trial, Tannock et al.4 randomized 1,006 men with mCRPC and good performance status to receive 5mg prednisone twice daily and either docetaxel 75mg/M2 every three weeks; docetaxel 30mg/M2 weekly or; mitoxantrone 12mg/M2 weekly. As the primary outcome of this trial was survival, mitoxantrone effectively served as a "placebo" arm, as a prior RCT showed symptom improvement but failed to show a survival advantage associated with mitoxantrone when compared to placebo.31 Patients who received docetaxel + prednisone every three weeks in TAX-327 had significantly better survival than those receiving mitoxantrone (HR for death: 0.75, p=0.009). Median survival in the docetaxel + prednisone every three weeks group was 18.9 months compared to 16.5 months in the mitoxantrone group. While this study provides strong evidence to support the use of docetaxel + prednisone in men with mCRPC, there are two important caveats to bear in mind, particularly when comparing it to later studies on newer agents. First, this study did include many patients with symptomatic mCRPC (Index Patient 3). Second, 26% of patients in the docetaxel + prednisone every three weeks arm had one or more serious adverse events, and roughly 11% of patients in this group discontinued treatment due to adverse events. In a second study, SWOG 9916 tested docetaxel and estramustine v. mitoxantrone and prednisone for 12 cycles in 674 men with mCRPC. 5 Patients in the docetaxel + prednisone arm had improvements in median survival (17.5 v. 15.6 months, p=0.02) and time to progression (TTP) (6.3 v. 3.2 months, p <0.001) and a 20% reduction in risk of death. The side effect profile associated with docetaxel may lead patients to delay docetaxel treatment until symptomatic or to elect not to receive this treatment at all. A thorough discussion of the risks and benefits of this treatment is warranted with all patients who are considering this therapy. • Clinicians may offer first- generation anti-androgen therapy, ketoconazole + steroid or observation to patients with asymptomatic or minimally symptomatic mCRPC with good performance status and no prior docetaxel chemotherapy who do not want or cannot have one of the standard therapies. *(Option;*

32

	Evidence Level Grade C) *Evidenz zur Empfehlung*: In patients who elect not to receive the standard therapies, there are a number of other options available. Data to support the use of these options in the setting of asymptomatic or minimally-symptomatic prostate cancer is limited and generally of lesser strength than the standard treatments. Some have suggested that the removal of anti-androgen therapy may have a beneficial effect on mCRPC. The majority of these studies supporting this approach are observational.32-34 The single RCT addressing this issue failed to show any survival benefit associated with anti-androgen withdrawal.35 Currently, enzalutamide is undergoing study (Prevail trial) in the asymptomatic or minimally-symptomatic CRPC patient who has not received prior docetaxel. Finally, some patients may not wish to pursue any therapy, waiting for the onset of symptoms to pursue treatment (if they were to ever elect treatment at all). Given current data in this patient population, this approach is a reasonable option. In all cases, the patient's preferences and personal goals should be considered when choosing therapy for asymptomatic or minimally symptomatic CRPC.
Cancer Counsil Australia (CCA), 2010: Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer [29]	• There is a sequence of actions that should be followed when a patient is shown to have progressive cancer on androgen deprivation therapy. First, confirm that the patient has a castrate level of testosterone if on an LHRH agonist therapy. If the patient is also on a nonsteroidal anti-androgen, this agent could be withdrawn and observed for the possibility of an anti-androgen withdrawal phenomenon. It is reasonable to trial further hormone manipulations if the patient is asymptomatic or minimally symptomatic prior to use of chemotherapy (e.g. docetaxel). *(LoE: Grade C)* *Summary of Evidence: Data from large randomised studies are limited. No second-line hormone manipulation in an RCT has been clearly shown to lead to an improvement in overall survival. A minority of patients have prolonged disease control with further hormone manipulations such as an anti-androgen or adrenal androgen suppression with ketoconazole and hydrocortisone In one RCT, overall quality of life scores, pain scores and gastrointestinal symptom scores were significantly better with prednisone compared with flutamide.(Level: II)* • There is insufficient evidence to make a recommendation as to whether a patient should continue LHRH agonist therapy once his disease has progressed while on androgen deprivation. *(LoE: Grade D)*
Horwich et al., 2013: Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.[30]	• Patients who develop CRPC should continue androgen suppression and be considered for further hormone therapies; chemotherapy might be preferable in those with poor initial hormone response or severe symptoms. In patients progressing following docetaxel, treatment with abiraterone, or enzalutamide, should be discussed if not used previously *[LoE: II, A]*. *Erläuterung zur Empfehlung:* Second-line hormone therapies include anti-androgens, corticosteroids, oestrogens and CYP17 inhibitors, and can be effective in those relapsing on androgen deprivation. For example, the anti-androgen flutamide achieves objective responses in about 15% of patients

33

	with PSA progression but with no survival benefit. Low dose corticosteroids decrease adrenal function including production of androgens and lead to responses in approximately one-third of cases. Oestrogens can also lead to responses in 20%–40% of patients who have failed ADT though side-effects including gastrointestinal irritation, fluid retention and venous thrombosis are not uncommon. • Docetaxel using a 3-weekly schedule should be considered for symptomatic, castration-resistant disease *[LoE: I, A]*. *Erläuterung zur Empfehlung*: In a large international multicentre stage III trial (TAX327), two different schedules of docetaxel with prednisone were compared with a combination of mitoxantrone and prednisone. One thousand and six patients were recruited and randomly assigned between weekly docetaxel at 30 mg/m2 for five out of every 6 weeks, 75 mg/m2 with docetaxel every 3 weeks and mitoxantrone 12 mg/m2 every 3 weeks. Patients in all arms of the trial received prednisone. The median survival was 19.2 months in the 3-weekly docetaxel arm, 17.8 months in the weekly docetaxel arm and 16.3 months after mitoxantrone. Slightly less than one-quarter treated with docetaxel had a significant improvement in the quality of life. Almost half of the patients treated with docetaxel had a 50% decrease in PSA. The side-effects of docetaxel chemotherapy included grade III to IV neutropenia in 32% of patients treated with 3-weekly docetaxel but in only 1.5% of those treated with weekly docetaxel. Other side-effects included fatigue, alopecia, diarrhoea, neuropathy, peripheral oedema and male dystrophy. The conclusion was that 3-weekly docetaxel was superior to the other treatments in its palliative effects and in prolongation of survival. Docetaxel with estramustine is also an effective regimen but appears to be more toxic. The standard 3-weekly schedule was compared to administering 50 mg/m2 every 2 weeks, in a multicentre trial in 346 patients with metastatic CRPC from Finland, Ireland and Sweden.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

Einzelstudien

De Bono et al. 2010: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. [31]	Design: Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie (**TROPIC-Studie**) Population: 755 Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom. Die Patienten haben vorab eine Hormontherapie bekommen und zeigten während oder nach einer Docetaxel-basierten Therapie einen Progress. In einem frühen Amendement (nach 59 Patienten) wurde die Docetaxel-Mindestdosis auf 225 mg/m² festgelegt. Intervention: 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 erhielten10 mg/d Prednison (oder Prednisolon). Begleitende Bisposphonat-Therapie war erlaubt. • **Einschlusskriterien:** ○ 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:** ○ 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/m^2 (Amendement) ○ Vorherige Malignität (es sei den krankheitsfrei für ≥ 5 Jahre) ○ Gehirn- oder leptomeningeale Beteiligung. • **Endpunkte:** ○ Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben ○ Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Tag der Progression von Tumor, PSA und Schmerz oder Tod). Weitere sekundäre Endpunkte waren: Tumor-, PSA-, und Schmerzansprechrate, die allgemeine Sicherheit und die Pharmakokinetik. • **Ergebnisse** (jeweils Cabazitaxel vs. Mitoxantron): ○ Medianes Gesamtüberleben: 15,1 Monate (14,1-16,3) vs. 12.7 (11,6-

35

	13,7); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p < 0,0001 ○ Medianes progressionsfreies Überleben: 2,8 Monate (2,4-3,0) vs. 1,4 (1,4-1,7); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p<0.0001 ○ Tumoransprechrate: 14,4% (9,6-19,3) vs. 4,4% (1,6-7,2); OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005 ○ PSA-Ansprechrate: 39,2% (33,9-44,5) vs. 17,8% (13,7-22,0); OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002 ○ Tumorprogression: 8,8 (3,9-12,0) Monate vs. 5,4 (2,3-10,0) Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p < 0,0001 ○ PSA-Progression: 6,4 (2,2-10,1) Monate vs. 3,1 (0,9-9,1) Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001 ○ Schmerzansprechen und Schmerzprogression: keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,63 und p=0,52) • **Nebenwirkungen (UE) Cabazitaxel:** ○ Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologischer Art. UE ≥ Grad 3: Neutropenie (82%); febrile Neutropenie (8%); Leukopenie (68%); Anämie (11%); Thrombozytopenie (4%). ○ Andere Nebenwirkungen die bei ≥ 20% der Patienten berichtet wurden waren: Diarrhöe (47%); Fatigue (37%); Asthenie (20%); Übelkeit (34%); Erbrechen (23%) und Verstopfung (20%). ○ 18 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion; davon 7 Patienten aufgrund einer Neutropenie bzw. deren klinischen Folgen Allgemeine Hinweise: ○ 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.
de Bono et al. 2011: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. **[32]** *Siehe auch: Sonpavde et al. 2011[33]*	Design: Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie. Vergleich: Abirateronacetat plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (2:1 Verhältnis); bei Patienten die vorher eine Docetaxeltherapie erhalten haben (Docetaxel Therapieversagen) Endpunkte: • Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben. • Sekundäre Endpunkte: PSA Progression; PPS, PSA Ansprechen. Ergebnisse (basierend auf N=1195 Patienten): • Primärer Endpunkt: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12.8 Monaten, zeigte sich ein stat. signifikant längeres Gesamtüberleben unter

36

	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). • Sekundäre Endpunkte: 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). • Nebenwirkungen: Die häufigste Nebenwirkung war Fatigue, welche in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar auftrat. Ander häufig auftretende Nebenwirkungen waren Rückenschmerz, Übelkeit, Verstopfung, Knochenschmerz und Arthralgie (meistens 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, Hypertension), sowie Herzerkrankungen und Leberfunktionsstörungen, kamen häufiger unter einer Therapie mit Abirateronacetat vor.
Berthold et al. 2008: Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study.[34]	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).
Fossa et al. 2001: Flutamide versus prednisolone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III Study of the European	Design: randomisierte, kontrollierte Phase III Studie Vergleich: Flutamid vs. Prednisolon Population: symptomatische Prostatakarzinompatienten, die nach einer androgen-ablativen Therapie progredient waren. Endpunkte: Zeit bis zur Progression (TTP), Gesamtüberleben, Lebensqualität, Nebenwirkungen, subjektives Ansprechen (Kategorien: Ansprechen, kein Ansprechen, Progression) Ergebnisse (basierend auf 201 Patienten):

37

organization for research and treatment of cancer genitourinary group.[35]	• 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.
Shamash et al. 2011: A multi-centre randomized phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbetstrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diesthylstibestrol[36]	Design: multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Phase III Studie Vergleich: Dexamethasonm Aspirin und einer zusätzlich sofortigen Gabe von Diesthylstilbestrol (DAiS-Regimen) vs. Dexamethason, Aspirin und einer zusätzlich verzögerten Gabe (bis Krankheitsprogression) von Diesthylstilbestrol (DAdS-Regimen) Population: Chemotherapie naive CRPC-Patienten Endpunkte: Anteil an Patienten die ein 50%iges PSA Ansprechen erreichen, Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben, Lebensqualität Ergebnisse (basierend auf 270 Patienten): • 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 Distrhylstilbestrol 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 Ereigbnisse (22% DAiS vs. 11% DA; p= 0.02); schmerzhafte Gynäkomastie (40% DAiS vs 1% DA; p=0.001).
Tannock et al. 2004: Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer.[37]	*Siehe Literaturübersicht*
Petrylak et al. 2004: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer.[38]	*Siehe Literaturübersicht*

38

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 27.08.2013

#	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Prostatic Neoplasms explode all trees	3000
#2	(prostate OR prostatic):ti,ab,kw and (cancer OR tumor* OR tumour* OR carcinoma OR neoplasm* OR adenocarcinoma):ti,ab,kw	4384
#3	(#1 OR #2) , from 2011 to 2012	1201

Cochrane Reviews (37) Other Reviews (179) Trials (3762) Methods Studies (99) Technology Assessments (193) Economic Evaluations (113) Cochrane Groups (1)

→ importiert: 27 Cochrane Reviews, 115 Other Reviews, 71 Technology Assessments

SR, HTAs in PubMed (Medline) am 27.08.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	86416
2	"Neoplasm Metastasis"[Mesh]	148448
3	(prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]	134790
3 4	(((((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]	1861807
5	(#2) AND #3	6864
6	(#3) AND #4	97710
7	(#1) OR #5 OR #6	113361
8	((((independent[Title/Abstract]) OR independence[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]	1231509
9	(((hormone[Title/Abstract]) OR androgen[Title/Abstract]) OR castrate[Title/Abstract]) OR castration[Title/Abstract]	336221
10	(((advanced[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]	802957
11	((#8) AND #9) AND #10	6564
12	(#7) AND #11	4678
13	(#12) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	156
14	(#12) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND	99

39

	based[Title/Abstract])))))	
15	(#14) OR #13	193
16	(#15) AND ("2008/08/01"[PDAT] : "2013/08/28"[PDAT])	111

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 109 von 111 Treffer

Leitlinien in PubMed (Medline) am 27.08.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	86416
2	"Neoplasm Metastasis"[Mesh]	148448
3	(prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]	134790
3 4	(((((cancer[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]	1861807
5	(#2) AND #3	6864
6	(#3) AND #4	97710
7	(#1) OR #5 OR #6	113361
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	199
9	(#7) AND guideline*[Title]	332
10	(#8) OR #9	446
11	(#10) AND ("2008/08/01"[PDAT] : "2013/08/28"[PDAT])	200

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 28 von 200 Treffer

Literatur:

1. 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

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

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat, vom 29. März 2012. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) **http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf**, Zugriff am 29.08.2013.

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

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) vom 4. Juli 2013. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) **http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf**, Zugriff am 29.08.2013.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand 11.04.2013. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2013 (IQWiG-Berichte - Nr. 160): https://**www.iqwig.de/download/A13-06_Abirateronacetat_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf**.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet), vom 4. Juli 2013. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) **http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf**, Zugriff am 28.08.2013.

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.

9. 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

10. Winquist 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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. Cancer Res Clin Oncol 2011; 137 (12): 1785-90.

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

15. Chowdhury S, Burbridge S, Harper PG. Chemotherapy for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. Int J Clin Pract 2007; 61 (12): 2064-70.

16. Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC). The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011 2011; **http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/RDTC_Cabazitaxel_ER.pdf**, Zugriff am.

17. NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre, 2009

18. Nachtnebel A. Cabazitaxel (Jevtana) for the second-line therapy of patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. DSD: Horizon Scanning in Oncology 16, 2011

19. Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. Ann Pharmacother 2012; 46 (7-8): 1016-24.

20. 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/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2011 pdf, Zugriff am 09 07 2012

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

22. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. [EAU guidelines on prostate cancer] Guia de la EAU para el cancer de prostata. Actas Urol Esp 2009; 33 (2): 113-26.

23. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: März 2013. Arnhem: EAU, 2013 **http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf**, Zugriff am 27.08.2013.

24. Saad F, Hotte S. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. Can Urol Assoc J 2010; 4 (6): 380-4.

25. 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

26. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). Prostate Cancer: NCCN Guideline. Vers. 04.2013. Fort Woshington, PA (USA): NCCN **http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf**, Zugriff am 28.08.2013.

27. 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.

28. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. J Urol 2013; 190 (2): 429-38.**http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf**, Zugriff am 27.08.2013.

29. Australian Cancer Network Management of Metatastic Prostate Cancer Working Party. Clinical Practice Guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network(2010)

30. Horwich A, Parker C, de RT, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.