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 16. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 18
4. Verfahrensablauf ... 18
5. Beschluss ... 20
6. Anhang ... 28

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 28

B. Bewertungsverfahren ... 33

1. Bewertungsgrundlagen ... 33
2. Bewertungsentscheidung ... 33

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 33

2.2 Nutzenbewertung ... 33

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 33

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ... 33

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 33

2.2.4 Therapiekosten ... 33

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 34

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 40

5.1 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH ... 40

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG ... 118

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 122
5.4 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie 134
5.6 Stellungnahme Dr. med. Wolfgang Hölzer 152
5.7 Stellungnahme Janssen Cilag 159
D. Anlagen 177
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 177
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 200

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 folgenden 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 23. Oktober 2018 hat Enzalutamid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).“

Das neue Anwendungsgebiet wird 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. November 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enzalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 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 (IQWiG Nr. A18-80) sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi™) gemäß Fachinformation

„Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).“

2.1.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

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 dagegensprechen.

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. Neben Enzalutamid sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat (Antiandrogene); Degarelix (GnRH-Antagonist); Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Estramustin (Zytostatikum).

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms können prinzipiell eine Strahlentherapie und eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine perkutane Strahlentherapie für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht in Frage kommt. Dies gilt gleichermaßen für die operative Therapie, weshalb die genannten nicht-medikamentösen Behandlungen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor. Sämtliche Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Indikation „Prostatakarzinom“ beziehen sich auf andere Krankheitsstadien und bleiben daher ohne Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Als nicht-medikamentöse Behandlungen sind sowohl die Methode der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als auch die Methode der Protonentherapie beim Prostatakarzinom in der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch den G-BA. Beide Bewertungsverfahren sind derzeit ausgesetzt (Beschluss vom 17. Dezember 2009 / Beschluss vom 19. Juni 2008).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation sehr limitiert. Es wurden weder relevante Cochrane Reviews noch relevante systematische Reviews identifiziert. 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. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien überwiegend ein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der Androgenentzugstherapie empfohlen.

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation (z. B. mit Antiandrogenen) fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten für die vorliegende Therapiesituation. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz hat der G-BA zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie (ADT) wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie PROSPER für das vorliegende, neue Anwendungsgebiet von Enzalutamid heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie.

In die Studie wurden insgesamt 1401 Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1, entweder in den Enzalutamid-Arm oder den Studienarm mit beobachtendem Abwarten (Placebo) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag. Das Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms war über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten definiert. Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt, zu einem Großteil aus Europa (49 %) und das Prostatakarzinom war im Median bereits etwa 7 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert. Bei den meisten Patienten wurde die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels einer Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten umgesetzt (87 %) und nur bei einem kleinen Teil (13 %) durch eine vorangegangene Orchiektomie.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Chemotherapie, der Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt.

Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Docetaxel (7,6 % bzw. 20 %) und Abirateronacetat (7,0 % bzw. 28 %).

Die Nachbeobachtung erfolgte für das Gesamtüberleben bis zum Tod und für die Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Behandlungsende. Für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte erfolgte die Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Behandlungsende. Für Patienten, die noch keinen Krankheitsprogress hatten, wurden auch über 30 Tage nach Behandlungsende hinaus Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (alle 16 Wochen bis zum Tod) sofern sie an den Nachbeobachtungsvisiten teilnahmen.

Die derzeit noch laufende Studie begann im November 2013 und wird an 254 Zentren in insgesamt 32 Ländern durchgeführt. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des a priori geplanten Datenschnitts vom 28. Juni 2017 für die Analyse zum Endpunkt MFS. Für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen der hierzu geplanten Interimsanalyse

vom 31. Mai 2018. Eine weitere Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.
Bis zum Datenschnitt vom 31. Mai 2018 verstarben insgesamt 288 Patienten, 184 im Interventionsarm und 104 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 19,7 % bzw. 22,2 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR): 0,83; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,65; 1,06]; p-Wert 0,134).

Eine weitere Interimsanalyse sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus.

Morbidität

Metastasenfreies Überleben (MFS)

Der Endpunkt MFS war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiografischen Progression nach RECIST1.1-Kriterien zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiografischen Progression. Die Bewertung des Endpunkts MFS beinhaltete die radiografische Beurteilung von Knochenmetastasen und Weichteilmetastasen.

Das MFS war in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 21,9 Monate im Median verlängert (36,6 vs. 14,7 Monate im Median; HR: 0,29 [95%-KI: 0,24; 0,35]; $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.

Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert, wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann.

Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.

Aus der darüber hinaus im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Argumentation hinsichtlich der Fragestellung, ob das MFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Todesereignisse herangezogen. Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war im Interventionsarm im Median um 4,1 Monate verlängert Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass

die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie PROSPER nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ um jeweils ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte vor. Mit seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer für die genannten Operationalisierungen zusätzlich Auswertungen zu einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte ein. Zudem legte er in der Stellungnahme weitere Auswertungen zur „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“ um jeweils ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 12 Punkte jeweils mit und ohne Zensierung des Ereignisses Tod vor.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Aufgrund der stark und zwischen den Studienarmen differenziell sinkenden Rücklaufquoten sowie einem bedeutsamen Anteil von Patienten, die in der Auswertung fehlen, unterliegen die Ergebnisse für die „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“, einem hohen Verzerrungspotenzial.

Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Hierbei zeigen sich für beide Responsekriterien (≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte) statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Im Interventionsarm war die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands im Median um jeweils 3,6 Monate verlängert (MID ≥ 7 Punkte: 11,1 vs. 7,5 Monate im Median; HR: 0,83 [95%-KI: 0,71; 0,97]; p = 0,019 bzw. MID ≥ 10 Punkte: 14,6 vs. 11,0 Monate im Median; HR: 0,79 [95%-KI: 0,67; 0,93]; p = 0,004).

Schmerz: Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)

Schmerz wurde in der Studie PROSPER als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen des Item 3 („Stärkster Schmerz“), des Item 9a-g („Beeinträchtigung durch Schmerz“) und der Items 3 bis 6 („Mittlere Schmerzintensität“) vor. Für Item 3 darüber hinaus auch Responderanalysen zur „Zeit bis zur

erstmaligen Verschlechterung“ und zur „Zeit bis anhaltenden Verschlechterung“ jeweils um ≥ 2 Punkte. Es zeigen sich dabei in keiner Auswertung statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Schmerzintensität“ werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden ergänzend dargestellt.

EORTC-QLQ-PR25

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie PROSPER durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PR-25 erhoben. Dieser Fragebogen ist gemäß den Autoren nur valide in Kombination mit einer Erhebung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30. Dieser wurde jedoch in der Studie nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung des QLQ-PR25 wird die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik damit als nicht geben angesehen. Dies gilt gleichermaßen für die beiden Funktionsskalen des QLQ-PR25. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zusammenfassend lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse zur Morbidität valide Schlussfolgerungen zu. Hierauf basierend kann lediglich für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden, der jedoch vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufes beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des geringen Ausmaßes des Unterschiedes nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Somit können insgesamt in der Kategorie Morbidität weder Vor- noch Nachteile für Enzalutamid festgestellt werden.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROSPER von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben.

Für den Gesamtscore wird aus den zuvor genannten Gründen ebenfalls die Responderanalyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-P Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie PROSPER haben ca. 87 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 77 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie PROSPER haben ca. 22 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 18 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie PROSPER haben ca. 30 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 23 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥3) erfahren, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Therapieabbruch wegen UE

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bei Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs) und bei Harnwegsinfektionen (PT, UEs). Dabei zeigte sich für Harnwegsinfektionen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gleason Score (p-Wert = 0,033). Für die Subgruppe der Patienten mit Gleason Score ≤ 7 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor, während sich für die Population mit Gleason Score ≥ 8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab. Demgegenüber sind statistisch signifikante Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bezüglich Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Fatigue (PT, schwere UEs), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) sowie Sturz (PT, UEs) festzustellen. Dabei zeigte sich für Sturz ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (p-Wert = 0,006). Für die Subgruppe der Patienten mit Alter < 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während für die Population mit Alter ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vorliegt.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor.

<u>Gesamtbewertung / Fazit</u>

Für die Nutzenbewertung von Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC), liegen Ergebnisse aus der Studie PROSPER zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich auf Basis der vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Eine weitere Interimsanalyse sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Enzalutamid auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hierauf basierend können insgesamt weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid festgestellt werden.

Hinsichtlich des Endpunkts „Metastasenfreies Überleben“ bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Ebenso erlauben die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Enzalutamid, insbesondere da wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie nicht vorliegen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Enzalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch nicht als derart bedeutsam beurteilt werden, als dass sie einen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens rechtfertigen würden

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Studie PROSPER stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung fest, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Enzalutamid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie PROSPER zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unreif. Weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer Interimsanalyse sowie die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus einer weiteren Interimsanalyse aus der Studie PROSPER in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2020 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2020 erwarteten Ergebnisse aus der Interimsanalyse nach 440 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PROSPER vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.
Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Enzalutamid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des

Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Enzalutamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Enzalutamid aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enzalutamid:

„Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC)."

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie PROSPER vor, in der Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten verglichen wurde. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Weitere Datenschnitte zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus der derzeit noch laufenden Studie aus.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid. Dabei bestehen hinsichtlich der Endpunkte „Metastasenfreies Überleben", „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" und „Gesundheitszustand" derart gravierende Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse, dass sie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden bzw. sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenso weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die jedoch nicht als derart bedeutsam beurteilt werden, als dass sie einen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens rechtfertigen würden. Im Ergebnis wird somit festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid nicht belegt ist.

Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 15.05.2020 befristet. Die für vorliegende Bewertung aus der Studie PROSPER zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind unreif. Weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2020 erwarteten Interimsanalyse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PROSPER vorgelegt werden.

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).
Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, dennoch sind die hergeleiteten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt. Dies ist insbesondere darin begründet, dass der pharmazeutische Unternehmer zur Ermittlung der Grundgesamtheit der Patienten mit Prostatakarzinom Daten zur 5-Jahres-Prävalenz heranzieht, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt. Aus der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Publikation ließe sich eine 10-Jahres-Prävalenz von Patienten mit Prostatakrebs entnehmen, die unter Berücksichtigung einer absoluten 10-Jahres-Überlebensrate von 59 % (57 bis 62 %) eine höhere Grundgesamtheit nahelegen würde.
Daneben ist im Verlauf der sich anschließenden Herleitung der Zielpopulation die Verwendung einiger Quellen zur Ermittlung von Anteilswerten teils mit weiteren Unsicherheiten verbunden, teils ist die Eignung einiger Quellen nicht abschließend bewertbar.

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: 28. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.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 GnRH-Agonisten oder Antagonisten 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. April 2019).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. 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 wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	112 FTA	3.500,09 €	1,77 €	0,00 €	3.498,32 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	555,41 €	1,77 €	30,14 €	523,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	555,41 €	1,77 €	30,14 €	523,50 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtablette, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei

der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 19. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. November 2018 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 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. April 2019 übermittelt.

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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. April 2019 30. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom)

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 22.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 18.06.2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Beschluss vom: 16. Mai 2019
In Kraft getreten am: 16. Mai 2019
BAnz AT 31.05.2019 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2018):

Enzalutamid (Xtandi™) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration- resistant prostate cancer, CRPC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC)

Studie PROSPER: Enzalutamid + ADT **vs.** Placebo + ADT

Mortalität

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Intervention vs. Kontrolle**
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	933	n. e. [49,9; n. e.] 184 (19,7)	468	n. e. [49,4; n. e.] 104 (22,2)	0,83 [0,65; 1,06] 0,134

Morbidität

Endpunkt	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Intervention vs. Kontrolle**
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Metastasenfreies Überleben (MFS)					
	933	36,6 [33,1; n. e.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,0] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD = 21,9 Monate
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
	933	38,1 [37,8; n.b.] 157 (16,8)	468	34,0 [30,3; 39,7] 132 (28,2)	0,50 [0,40; 0,64] < 0,001 AD = 4,1 Monate

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-80) und dem Addendum (A19-34) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
MID 7[b]	836	11,1 [7,8; 11,2] 515 (55,2)	414	7,5 [7,4; 11,0] 250 (53,4)	0,83 [0,71; 0,97] 0,019 AD = 3,6 Monate
MID 10[c]	836	14,6 [11,1; 14,8] 473 (50,7)	414	11,0 [7,5; 11,1] 235 (50,2)	0,79 [0,67; 0,93] 0,004 AD = 3,6 Monate
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)[d]					
	839	18,5 [18,3; 22,1] 390 (41,8)	415	18,5 [14,8; 25,8] 165 (35,3)	0,98 [0,82; 1,18] 0,838

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges´ g
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)					
	839	k.A. 0,65 (0,1)	415	k.A. 0,85 (0,16)	−0,20 [−0,53; 0,13] k. A.
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6; ergänzend dargestellt)					
	839	k.A. 0,49 (0,1)	415	k.A. 0,55 (0,16)	−0,06 [−0,40; 0,29] k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
MWD	839	k.A. -4,57 (0,91)	414	k.A. -5,29 (1,47)	0,72 [−2,30; 3,75] 0,639

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
FACT-P-Gesamtscore[c]					
	839	11,1 [11,0; 14,7] 499 (53,5)	415	11,1 [11,1; 14,7] 226 (48,3)	0,97 [0,82; 1,14] 0,700
FACT-P-Subskalen (ergänzend dargestellt)[e]					
physisches Wohlbefinden (PWB)	839	7,9 [7,5; 11,1] 538 (57,7)	415	11,5 [11,1; 14,8] 206 (44,0)	1,28 [1,08; 1,50] 0,004
soziales Wohlbefinden (SWB)	839	18,4 [14,8; 22,2] 398 (42,7)	415	14,8 [11,1; 18,6] 187 (40,0)	0,88 [0,73; 1,05] 0,153
emotionales Wohlbefinden (EWB)	839	25,8 [22,0; 29,4] 359 (38,5)	415	18,4 [14,7; 18,6] 173 (37,0)	0,84 [0,70; 1,01] 0,070
funktionales Wohlbefinden (FWB)	839	11,0 [7,5; 11,1] 534 (57,2)	415	11,1 [10,7; 14,6] 229 (48,9)	1,07 [0,91; 1,25] 0,419
PCS	839	7,8 [7,5; 11,1] 549 (58,8)	415	7,7 [7,4; 11,1] 264 (56,4)	0,85 [0,73; 0,99] 0,036

Nebenwirkungen

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	930	1,0 [0,9; 1,4] 806 (86,7)	465	2,9 [1,9; 3,6] 359 (77,2)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	930	n. e. [38,4; n. e.] 206 (22,2)	465	n. e. [32,9; n. e.] 82 (17,6)	0,90 [0,70; 1,17] 0,444
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	930	n. e. [34,1; n. e.] 280 (30,1)	465	33,1 [26,9; n. e.] 107 (23,0)	1,06 [0,85; 1,33] 0,614
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	930	n. e. [n. e.; n. e.] 80 (8,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (6,7)	1,00 [0,66; 1,52] 0,998
Spezifische unerwünschte Ereignisse[f]					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (4,9)	465	n. e. [36,8; n. e.] 36 (7,7)	0,44 [0,28; 0,69] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (4,0)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,3)	2,40 [1,01; 5,71] 0,041
Fatigue (PT, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 27 (2,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (0,6)	3,75 [1,13; 12,42] 0,020
Appetitabnahme (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 89 (9,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (3,9)	2,21 [1,33; 3,67] 0,002
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 244 (26,2)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (15,3)	1,59 [1,22; 2,07] < 0,001

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 38 (4,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 30 (6,5)	0,46 [0,28; 0,74] 0,001
Sturz (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 106 (11,4)	465	n. e. [36,8; n. e.] 19 (4,1)	2,01 [1,23; 3,28] 0,005

[a] Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
[b] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte
[c] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
[d] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
[e] Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte
[f] Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; MWD= Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC = System Organ Class; vs. = versus

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

ca. 810 – 1180 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: 28. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.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 GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid	45.603,10 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.094,00 €
Gesamt:	46.886,60 € - 47.697,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.094,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. **Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.**
2. **Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2020 befristet.**

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

Berlin, den 16. Mai 2019

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 Freitag, 31. Mai 2019
BAnz AT 31.05.2019 B2
Seite 1 von 5

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:
nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom)

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 22.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 18. Juni 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2018):

Enzalutamid (Xtandi™) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC)

Studie PROSPER: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Mortalität

	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Gesamtüberleben					
	933	n. e. [49,9; n. e.] 184 (19,7)	468	n. e. [49,4; n. e.] 104 (22,2)	0,83 [0,65; 1,06] 0,134

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-80) und dem Addendum (A19-34) sofern nicht anders indiziert.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Morbidität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT N	Enzalutamid + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo + ADT N	Placebo + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Metastasenfreies Überleben (MFS)					
	933	36,6 [33,1; n. e.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,0] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD = 21,9 Monate
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
	933	38,1 [37,8; n. b.] 157 (16,8)	468	34,0 [30,3; 39,7] 132 (28,2)	0,50 [0,40; 0,64] < 0,001 AD = 4,1 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
MID 7[b]	836	11,1 [7,8; 11,2] 515 (55,2)	414	7,5 [7,4; 11,0] 250 (53,4)	0,83 [0,71; 0,97] 0,019 AD = 3,6 Monate
MID 10[c]	836	14,6 [11,1; 14,8] 473 (50,7)	414	11,0 [7,5; 11,1] 235 (50,2)	0,79 [0,67; 0,93] 0,004 AD = 3,6 Monate
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)[d]					
	839	18,5 [18,3; 22,1] 390 (41,8)	415	18,5 [14,8; 25,8] 165 (35,3)	0,98 [0,82; 1,18] 0,838

Endpunkt	Enzalutamid + ADT N	Enzalutamid + ADT Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	Placebo + ADT N	Placebo + ADT Werte Studienbeginn MW (SD) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	Intervention vs. Kontrolle Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert Hedges' g
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)					
	839	k. A. 0,65 (0,1)	415	k. A. 0,85 (0,16)	–0,20 [–0,53; 0,13] k. A.
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6; ergänzend dargestellt)					
	839	k. A. 0,49 (0,1)	415	k. A. 0,55 (0,16)	–0,06 [–0,40; 0,29] k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
MWD	839	k. A. –4,57 (0,91)	414	k. A. –5,29 (1,47)	0,72 [–2,30; 3,75] 0,639

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT N	Enzalutamid + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo + ADT N	Placebo + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
FACT-P-Gesamtscore[c]					
	839	11,1 [11,0; 14,7] 499 (53,5)	415	11,1 [11,1; 14,7] 226 (48,3)	0,97 [0,82; 1,14] 0,700
FACT-P-Subskalen (ergänzend dargestellt)[e]					
physisches Wohlbefinden (PWB)	839	7,9 [7,5; 11,1] 538 (57,7)	415	11,5 [11,1; 14,8] 206 (44,0)	1,28 [1,08; 1,50] 0,004
soziales Wohlbefinden (SWB)	839	18,4 [14,8; 22,2] 398 (42,7)	415	14,8 [11,1; 18,6] 187 (40,0)	0,88 [0,73; 1,05] 0,153
emotionales Wohlbefinden (EWB)	839	25,8 [22,0; 29,4] 359 (38,5)	415	18,4 [14,7; 18,6] 173 (37,0)	0,84 [0,70; 1,01] 0,070
funktionales Wohlbefinden (FWB)	839	11,0 [7,5; 11,1] 534 (57,2)	415	11,1 [10,7; 14,6] 229 (48,9)	1,07 [0,91; 1,25] 0,419
PCS	839	7,8 [7,5; 11,1] 549 (58,8)	415	7,7 [7,4; 11,1] 264 (56,4)	0,85 [0,73; 0,99] 0,036

Nebenwirkungen

Endpunkt	Enzalutamid + ADT N	Enzalutamid + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo + ADT N	Placebo + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	930	1,0 [0,9; 1,4] 806 (86,7)	465	2,9 [1,9; 3,6] 359 (77,2)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	930	n. e. [38,4; n. e.] 206 (22,2)	465	n. e. [32,9; n. e.] 82 (17,6)	0,90 [0,70; 1,17] 0,444
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	930	n. e. [34,1; n. e.] 280 (30,1)	465	33,1 [26,9; n. e.] 107 (23,0)	1,06 [0,85; 1,33] 0,614
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	930	n. e. [n. e.; n. e.] 80 (8,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (6,7)	1,00 [0,66; 1,52] 0,998
Spezifische unerwünschte Ereignisse[f]					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (4,9)	465	n. e. [36,8; n. e.] 36 (7,7)	0,44 [0,28; 0,69] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (4,0)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,3)	2,40 [1,01; 5,71] 0,041

Endpunkt	Enzalutamid + ADT N	Enzalutamid + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Placebo + ADT N	Placebo + ADT Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] *Patienten mit Ereignis n (%)*	Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)[a]
Fatigue (PT, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 27 (2,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (0,6)	3,75 [1,13; 12,42] 0,020
Appetitabnahme (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 89 (9,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (3,9)	2,21 [1,33; 3,67] 0,002
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 244 (26,2)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (15,3)	1,59 [1,22; 2,07] < 0,001
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 38 (4,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 30 (6,5)	0,46 [0,28; 0,74] 0,001
Sturz (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 106 (11,4)	465	n. e. [36,8; n. e.] 19 (4,1)	2,01 [1,23; 3,28] 0,005

a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

b Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte

c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte

e Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte

f Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC = System Organ Class; vs. = versus

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

ca. 810 bis 1 180 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: 28. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.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 GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid	45 603,10 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,50 € – 2 094,00 €
Gesamt:	46 886,60 € – 47 697,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,50 € – 2 094,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2020 befristet.

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. November 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Enzalutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. April 2019 übermittelt.

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 (sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) 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 Patienten-gruppen“

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

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-411)

- Modul 1 (210,3 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2781/2018-11-19_Modul1_Enzalutamid.pdf)
- Modul 2 (189,7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2782/2018-11-19_Modul2_Enzalutamid.pdf)

- Modul 3 (1,3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2783/2018-11-19_Modul3A_Enzalutamid.pdf)
- Modul 4 (13,1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2784/2018-11-19_Modul4A_Enzalutamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (1,8 MB, PDF)
(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2786/2018-12-01_Informationen-zVT_Enzalutamid_D-411.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enzalutamid (Xtandi®)

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) mit hohem Risiko ist:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

Stand der Information: Juli 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2019 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1,2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2019
- Mündliche Anhörung: 08.04.2019
  Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 per E-Mail
  (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) zu übermitteln.

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 **22.03.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/
(https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Enzalutamid%20-%202018-12-01-D-411) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Enzalutamid - 2018-12-01-D-411*). 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 08.04.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 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 Mai 2019). 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/)
- Verfahren vom 01.01.2015 (Verfahren abgeschlossen)
  (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/152/)

Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. April 2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	22.03.2019
Roche Pharma AG	19.03.2019
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie	22.03.2019
Dr. med. Wolfgang Hölzer	22.03.2019
Jannsen Cilag GmbH	22.03.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Astellas Pharma GmbH						
Ruof, Hr. Prof.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Groß-Langenhoff, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Röseler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Michailov, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Scherrer, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ziegler, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Grimm, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Dr. med. Wolfgang Hölzer						
Dr. med. Wolfgang Hölzer	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Jannsen Cilag GmbH						
Orel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Frosien, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi™
Stellungnahme von	*Astellas Pharma GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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)
	Insgesamt kann die Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht nachvollzogen werden, da sowohl beim primären Endpunkt Metastasen-freies Überleben (MFS), bei einigen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten als auch bei der Lebensqualität eindeutige und statistisch signifikante Ergebnisse innerhalb der PROSPER-Studie zu Gunsten von Enzalutamid nachgewiesen sind. Aufgrund dieser überzeugenden Daten fordert Astellas eine Anerkennung des Zusatznutzens in der Indikation nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC).	

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)
	<u>Zusammenfassung</u> **1. Astellas fordert, den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ (MFS) *per se* als patientenrelevant und zusätzlich als Surrogat für das „Gesamtüberleben“ (OS) anzuerkennen.** ***„MFS“ ist patientenrelevant, da:*** - Metastasen die Symptomatik des Prostatakarzinoms negativ beeinflussen. - Metastasen eine psychische Belastung für den Patienten bedeuten. - Die *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) und die *European Medicines Agency* (EMA) diesen als primären Endpunkt anerkannt haben. ***„MFS“ ist ein Surrogat für „OS“, da:***	

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)
	- Die Validierungsstudie von Xie *et al.* die Korrelation zwischen „MFS“ und „OS“ nachweist. - Smith *et al*., Bhindi und Karnes sowie eine eigene Metaanalyse diesen Zusammenhang in einem nmCRPC-Kollektiv bestätigen. **2. Astellas fordert, dass der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ als patientenrelevant und die Durchführung der Analyse als methodisch korrekt anerkannt wird.** ***Die „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist patientenrelevant, da:*** - Chemotherapien grundsätzlich mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert sind. - Weitere Nebenwirkungen ein Therapiemanagement mit zusätzlichen Medikamenten erforderlich machen. - Prostatakarzinom meist alte, multimorbide Patienten betrifft. - Weitere Medikamente das Risiko von	

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)
	Arzneimittelwechselwirkungen bergen. - In anderen Verfahren die „Zeit bis zur nächsten Chemotherapie“ durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) als patientenrelevant angesehen wurde. - Auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in anderen Verfahren die Endpunkte „*Time to first subsequent therapy*“ bzw. „Zeit bis zur Chemotherapie“ als patientenrelevant einstuft. - Eine Analyse, die aus der vorliegend diskutierten Studie PROSPER erhoben wurde, zeigt, dass mit dem Beginn einer Chemotherapie die Lebensqualität mittels FACT-P abnimmt. ***Die „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist methodisch korrekt durchgeführt, da:*** - Die in früheren Verfahren kritisierten methodischen Anmerkungen in dem vorliegenden Verfahren beachtetet wurden.	

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)
	- Der Endpunkt präspezifiziert war. - Eine Sensitivitätsanalyse unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle durchgeführt wurde. **3. Astellas bekräftigt die Einbeziehung der „anhaltenden" bzw. „definitiven Verschlechterung" der PRO-Endpunkte für die Ableitung eines Zusatznutzens, da:** - Die prädefinierten Analysen „anhaltende Verschlechterung" – wie in früheren Verfahren vom GBA auch anerkannt – die klinisch bedeutsamere Analyse gegenüber „erstmaliger Verschlechterung" darstellt. - Bei „erstmaliger Verschlechterung" möglicherweise nur kurzfristige Wirkungen/Schwankungen untersucht werden. - Die „anhaltende Verschlechterung" den Aspekt der längeren Zeitdauer miteinbezieht und somit mehr Relevanz besitzt. - Im Rahmen der Stellungnahme eine weitere Analyse, die „definitive Verschlechterung", ausgewertet wurde. - Alle Analysen gleichgerichtet sind, die Effekte deutlicher werden, wenn der zeitliche Verlauf in die Analyse einbezogen wird.	

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)
	4. Astellas fordert, dass der Endpunkt „EQ-5D VAS“ auf Basis der Responsekriterien ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 12 Punkte in die Zusatznutzenbewertung einfließt und die „anhaltende Verschlechterung“ dafür eine tragende Rolle spielt, da: - Responderanalysen auf Basis einer *minimal important difference* (MID) Vorteile gegenüber Mittelwertsvergleichen in der Beurteilung der klinischen Relevanz zeigen. - In früheren Verfahren dieser Endpunkt auf Basis der Responsekriterien vom G-BA anerkannt wurde und diesbezüglich Konsistenz zu erwarten ist. - Die halbe Standardabweichung einer MID von 8 Punkten entspricht und somit zwischen den genutzten Responsekriterien liegt und dabei die Korrektheit der gewählten MID bestätigt. - Die konservativere Auswertung des Endpunktes mit einer MID von ≥ 12 Punkten genauso einen statistisch	

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)
	signifikanten Vorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo aufweist. - Die *time to event*-Analysen für „definitive Verschlechterung“ und „anhaltende Verschlechterung“ gleichgerichtete und konsistente Ergebnisse zeigen. **5. Astellas fordert, dass die Endpunkte „EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden“, sowie „– Darmfunktion“ in der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden, da:** - Der Fragebogen EORTC QLQ-PR25, anders als vom IQWiG kritisiert, unabhängig des Kernfragebogens QLQ-C30 erhoben werden kann. - Die für diese Stellungnahme ausgewerteten Analysen „definitive Verschlechterung“ statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Enzalutamid aufweist, die mit den Ergebnissen von „anhaltender Verschlechterung“ gleichgerichtet sind. **6. Astellas fordert, dass der Endpunkt „FACT-P“ auch mit seinen Subskalen in die Zusatznutzenbewertung**	

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)
	dargestellt werden und mittels der „anhaltenden“ bzw. „definitiven Verschlechterung“ akzeptiert wird, da: - Auch in anderen Verfahren die Subskalen des FACT-P-Fragebogen dargestellt wurden. - Diese Darstellung den Empfehlungen der FACIT-Studiengruppen entspricht. - Die statistisch signifikanten Ergebnisse zur „definitiven Verschlechterung“ die Ergebnisse zu „anhaltender Verschlechterung“ eindeutig bestätigen. - Die Erhebung des *Patient Reported Outcome* (PRO)-Instruments alle 4 Monate sich an den Visiten zur Feststellung der Wirksamkeit orientiert. **7. Astellas fordert die Streichung der Einschränkung in der Erhebung der Langzeit-*Follow-Up*-Daten auf Patienten, die noch keine Krankheitsprogression aufweisen, da:** - Patienten mit einer Progression vom Langzeit-*Follow-Up* nicht ausgeschlossen waren.	

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)
	8. Astellas fordert die Anerkennung der PSA (Prostatakarzinomspezifisches Antigen)-basierten Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %“ sowie „PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level“ als patientenrelevant. ***PSA ist patientenrelevant da:*** - Die Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) vom PSA-Wert abhängt. - Bei einer niedrigen PSA-Verdopplungszeit das Risiko für einen Progress des PCa steigt. - Hochrisiko-nmCRPC mit einer Verdopplungszeit unter 10 Monaten das höchste Risiko für einen Progress des PCa haben. - Das PSA-Ansprechen mit dem Gesamtüberleben korreliert. - Das PSA-Ansprechen mit der Metastasenbildung korreliert.	

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)
	- Das PSA-Ansprechen mit der Schmerzausprägung korreliert. - Das PSA-Ansprechen mit Miktionsbeschwerden und anderen Subskalen der PRO-Instrumente korreliert.	
	<u>Einzelkommentare</u> Im weiteren Verlauf werden die oben zusammengefassten Einzelpunkte ausführlich dargestellt.	
S. 24, Zeile 1ff	**<u>1) Endpunkt Metastasen-freies Überleben (MFS)</u>** Das IQWiG erkennt den in der PROSPER-Studie erhobenen primären Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ weder als patientenrelevanten Endpunkt noch als valides Surrogat für das „Gesamtüberleben“ an.	

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)
	<u>Anmerkung Astellas:</u> Astellas betrachtet den primären Studienendpunkt „MFS“ für Patienten mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC) *per se* als patientenrelevant und als valides Surrogat für „OS“. Die Entstehung von Metastasen ist ein dramatischer Einschnitt für die Patienten. Oftmals sind es nur die Metastasen, die die Symptomatik des Karzinoms ausmachen oder verschlimmern. Für jeden Patienten ist die Diagnose eines metastasierten Stadiums ein Zeichen für das unaufhaltbare Fortschreiten der Erkrankung. Oft ist der Übergang vom nicht-metastasierten zum metastasierten Stadium die Grenze zwischen kurativen und palliativen Therapieansätzen. Die Überschreitung dieser Grenze geht eindeutig mit einer Verschlechterung der Prognose einher und bedingt einen unvorstellbar hohen psychischen Leidensdruck für die Patienten. (1) Dieser psychische Leidensdruck wirkt sich nicht nur auf die allgemeine psychische, sondern auch auf die physische Verfassung der Patienten aus. Daher ist der Endpunkt „MFS“ für Astellas patientenrelevant. „MFS“ ist ein im AMNOG-Verfahren neuer Studienendpunkt und	Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung

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)
	wird als von Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden genehmigter primärer Endpunkt gleichermaßen in den Studien PROSPER (Enzalutamid), SPARTAN (Apalutamid) und ARAMIS (Darolutamid) verwendet. (2-4) In der Onkologie wird das Abbilden der Wirkung des zu untersuchenden Medikamentes auf das Gesamtüberleben in einer Studie – gerade in früheren Stadien – aufgrund der Zunahme der Therapiemöglichkeiten immer schwieriger, wodurch sich die Notwendigkeit neuer Studienendpunkte ergibt. Aus diesem Grunde ist für Astellas der Endpunkt „MFS“ ein wichtiger Endpunkt, um die Wirksamkeit des Medikamentes beim nmCRPC darzustellen. Im Folgenden legt Astellas dar, warum der Endpunkt ein valides Surrogat für „OS“ und auch patientenrelevant ist: **Patientenrelevanz:** • Das erstmalige Auftreten von Metastasen ist ein in hohem Maße relevantes Ereignis bei onkologischen Erkrankungen. So	häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert, wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann.

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)
	wird beispielsweise international einheitlich das sogenannte *Tumor/Nodes/Metastases* (TNM)-System verwendet, um die Größe des Tumors und die Verbreitung von Krebszellen in anderen Organen einheitlich zu beschreiben und die geeigneten therapeutischen Vorgehensweisen festzulegen. Die Abwesenheit (M0) bzw. das Vorliegen von Fernmetastasen (M1) ist hierbei ein ganz wesentliches Kriterium zur Einordnung des Schweregrades der Erkrankung und der damit einhergehenden Therapiewahl. So differenziert beispielsweise der Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) klar zwischen lokal begrenztem und fortgeschrittenem Prostatakarzinom und betont, dass beim Auftreten von Metastasen eine Behandlung des Prostatakarzinoms wichtig ist: *„die die Erkrankung bremst. Die Therapie soll in diesem Fall Komplikationen und Beschwerden vorbeugen“*. (5) Die kürzlich aktualisierte S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom übernimmt diese am Auftreten von Metastasen orientierte Einteilung der Erkrankung und gibt in Kapitel 5: *„Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms“* und Kapitel 6 *„rezidivierendes oder metastasierendes Prostatakarzinom“* ebenfalls unterschiedliche Therapieempfehlungen für diese. (1)	Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Aus der darüber hinaus im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Argumentation hinsichtlich der Fragestellung, ob das MFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

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)
	Auf die weitreichende Bedeutung des Auftretens von Metastasen weißt auch die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) in ihrer jüngsten Presseerklärung zum PSA-Test hin. So heißt es dort: *„Die DGU hat dabei stets kritisiert, dass eine Senkung der Mortalität zwar ein statistisch wichtiger, aber nicht der entscheidende Parameter bei einer Krebserkrankung mit jahrelanger Laufzeit auch bei Progression der Erkrankung sein dürfe. Entscheidend sei die Betrachtung des Parameters der Entwicklung einer metastasierten Erkrankung, denn diese bedeute Therapie, Nebenwirkungen sowie menschliches Leid und ist mit immensen Kosten für Bildgebung und medikamentöse Therapie verbunden.“* (6) Das Auftreten von Metastasen wird hier unmissverständlich als entscheidender Parameter im Verlauf des Prostatakarzinoms angesehen. Das Vermeiden von Metastasen ist entsprechend von hoher Relevanz sowohl aus Sicht des Klinikers als auch aus Sicht des Patienten. • Konsequenterweise wird daher die Verzögerung von Metastasen, das „MFS“, seitens der Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt bei allen Studien zum nmCRPC anerkannt. So hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA in 2018	

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)
	sowohl Enzalutamid als auch Apalutamid in der Indikation „*non-metastatic castration-resistant prostate cancer*“ (nmCRPC) auf der Basis der Zulassungsstudien PROSPER bzw. SPARTAN und auf Basis des primären Studienendpunktes „MFS“ in beiden Studien zugelassen. (7, 8) In einem zugehörigen Editorial im *New England Journal of Medicine* äußerte sich die FDA zu „*Metastasis-free Survival – A New Endpoint in Prostate Cancer Trials”* unmissverständlich: „*The FDA has now recognized that a delay in development of metastatic disease is an objective and clinically relevant measure. Future agents may be approved on the basis of metastasis-free survival only if substantial effects on this transition are demonstrated […].*“. (9) Die Relevanz des Endpunkts „*Metastasis-free survival*“ wurde bereits im Jahr 2011 mit anerkannten Experten diskutiert (10, 11) und letztendlich als patienten- und zulassungsrelevanter Endpunkt akzeptiert. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat den Endpunkt „MFS” bereits in der 2015 publizierten Leitlinie zur *„Evaluation of anticancer medicinal products in man“* bei der Beurteilung von nmCRPC-Patienten anerkannt: „*Distant metastases-free survival […] constitute relevant outcomes measures.*“. (12)	

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)
	Im europäischen Zulassungsverfahren zu Enzalutamid wird der primäre Endpunkt „MFS“ sowohl aus klinischer als auch aus Patientensicht referenziert. So heißt es im *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Enzalutamid: *„MFS was chosen as primary endpoint. From a patient perspective, and clinical view, the use of this variable is acknowledged. The fact of being able to delay the onset of metastases represents a valuable objective.*”. (13) Im Rahmen des aktuellen europäischen Zulassungsverfahrens von Enzalutamid wurde auch die *Scientific Advisory Group* (SAG) Oncology konsultiert. Zur Frage der Bedeutung des „MFS“ bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC äußerte sich die SAG eindeutig. Sie verweist zunächst auf die statistische Signifikanz der Ergebnisse zum primären Studienendpunkt „MFS” um anschließend die klinische Relevanz zu betonen: *„Such an effect is also clinically significant because it is reasonable to assume that postponing the onset of metastasis by 21.9 months is associated with a delaying of symptoms and worsening of quality of life, delaying the need for subsequent treatments in the metastatic settings (and associated anxiety in view of the worse prognosis and likely higher toxicity). The*	

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)
	results in terms of MFS are corroborated by a trend showing a favourable effect on overall survival (OS), other secondary endpoints, and the effect of enzalutamide in the metastatic setting". (13) Auch in der nachfolgenden zweiten Frage zur klinischen Relevanz eines MFS Zugewinns *per se* bei nmCRPC äußerte die SAG eindeutig, dass ein verzögertes Auftreten von Metastasen mit einem verzögerten Auftreten von Krankheitssymptomen, einer verzögerten Verschlechterung der Lebensqualität und einer verzögerten Verwendung nachfolgender Therapien verbunden ist. In mehreren publizierten Arbeiten wurde dieser Zusammenhang von „MFS" mit dem „Gesamtüberleben" systematisch untersucht: **Zusammenhang mit OS** • Xie *et al.* untersuchten MFS-Daten von 12.712 Patienten aus 19 klinischen Studien zum Prostatakarzinom. (14) Ein zweistufiges metaanalytisches Validierungsmodell wurde	

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)
	verwendet um die Korrelation des intermediären Endpunktes „MFS“ mit „OS“ sowie die Korrelation des Behandlungseffektes auf beide Endpunkte zu untersuchen. Dabei zeigte sich auf Patientenebene eine Kendall’s r Korrelation zwischen „OS“ und „MFS“ von 0,91. Auf Studienebene lag R^2 bei 0,83 (95 %-KI 0,71 – 0,88). Auch der Behandlungseffekt zwischen Surrogat und „OS“ zeigte eine starke Korrelation von 0,92 (95 %-KI 0,81 – 0,95). Abb. 1 zeigt den engen Zusammenhang von „OS“ und „MFS“ im Zeitverlauf über im Median 10 Jahre. Abb. 2 zeigt die Hazard-Funktion von „MFS“ und „OS“. Zusammenfassend erachten die Autoren „MFS“ damit als ein starkes Surrogat für das Gesamtüberleben beim lokalen PCa, das mit einem signifikanten Risiko am PCa zu Versterben einhergeht. Auch wenn der Validierungsstudie Patienten mit lokalem Prostatakarzinom zugrunde liegen, die von der nmCRPC Population der PROSPER-Studie differiert, handelt es sich bei beiden Populationen um Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, was eine Übertragbarkeit zumindest wahrscheinlich macht. • In einer Anfrage an einen der Autoren der Publikation von Xie *et al.* wurde dieser bezüglich der beiden Kritikpunkte des	

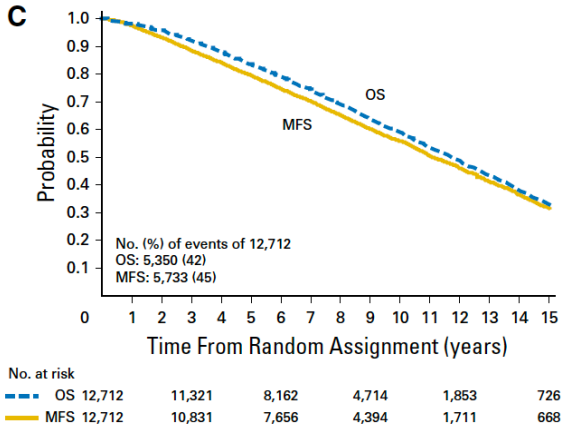
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	IQWiG (Unvollständigkeit der eingeschlossenen Studien sowie Unterschiede in der Population) befragt. Dabei bezieht dieser folgendermaßen Stellung: *i) […] They (IQWIG) claim that studies may have been selected because they had significant results, which is incorrect. In addition, they should realize that data from the more recent trials (e.g. trials of abiraterone acetate) are typically not accessible if they involve recently approved drugs. Our contention is that, based on the evidence available today, MFS seems a good surrogate for OS. I do not understand the rationale for discarding this conclusion on the grounds that it might change in the future, a position that is scientifically less honest than to accept the conclusion until proven otherwise. ii) The argument that the populations differ is, of course, more relevant. Although this is indeed discussed by Kyriakopoulos and Antonorakis (ref 13 of IQWiG document), these authors conclude their paper by the following statement: "In conclusion, Xie et al. provide compelling evidence that DFS and particularly MFS are strong surrogates of OS in patients with localized prostate cancer who receive either primary radiotherapy or radical prostatectomy, culminating in the recommendation (with*	

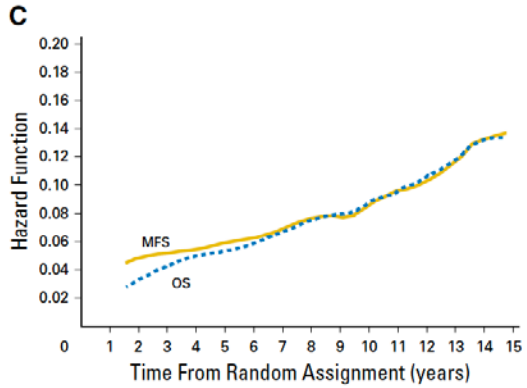
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	which we agree) that MFS may be used as a reasonable primary end point in future adjuvant trials in order to expedite their conduct and interpretation." Rather more positive that what the IQWiG makes of it, emphasizing the obvious caveat made by these authors: "Although future adjuvant trials in prostate cancer can reasonably use MFS as an ICE, one needs to remain cautious when generalizing these results to all prostate cancer trials. It takes a clinical expert rather than a statistician to address the question of transferability, which needs to be assessed from the standpoint of biological plausibility – with all the risks and subjectivity involved in such an assessment." (15)	

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)
	 *Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven für Endpunkt OS und MFS. Medianes Follow-Up war 10 Jahre. Aus (14)*	

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)
	 *Abb. 2: Hazard-Funktion über die Zeit für MFS und OS. Aus (14)* • Smith *et al.* untersuchten die Assoziation von „MFS“ und „OS“ spezifisch bei der vom IQWiG angemahnten Patientenpopulation nmCRPC. Die Untersuchung basiert auf den Daten der SPARTAN-Studie mittels einer *Landmark*-Analyse. (16) Dabei wurde der Zusammenhang zwischen dem „OS“ und der Entwicklung von Metastasen anhand eines Cox-Regressions-Modells zu den Monaten 6, 9 und 12 beurteilt. Wie in Abb. 3 dargestellt, wiesen zu allen Meilensteinen die Patienten, welche eine Metastase	

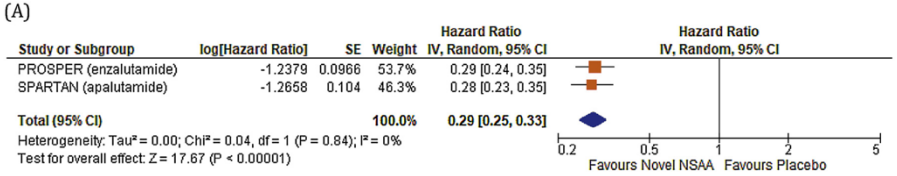
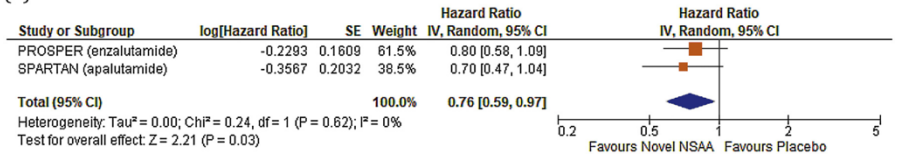
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	entwickelt haben, ein signifikant kürzeres medianes „OS“ im Vergleich zu den Patienten ohne Metastasierung auf. Auch nach Adjustierung der *Baseline*-Kovariablen blieb die Assoziation zwischen der Entwicklung von Metastasen und dem „OS“ erhalten. Ähnlich wie in der Publikation von Xie *et al.* kommen auch diese Autoren zu dem Schluss, dass ein enger Zusammenhang zwischen „MFS“ und „OS“ besteht und dass es sich bei „MFS“ um einen relevanten und validen intermediären Endpunkt handelt. (16) 6 Monate / 9 Monate / 12 Monate Patienten mit Metastasen: 105 / 175 / 230 HR (95% KI): 4,55 (2,94-7,04) / 5,39 (3,61-8,06) / 6,95 (4,59-10,53) p-Wert: < 0,0001 / < 0,0001 / < 0,0001 *Abb. 3: Zusammenhang von „OS“ und „MFS“ basierend auf der SPARTAN-Studie. Aus (16)* • Bhindi und Karnes führten – unter der Annahme eines Klasseneffektes der innovativen Substanzen Enzalutamid und Apalutamid bei nmCRPC – eine Metaanalyse der	

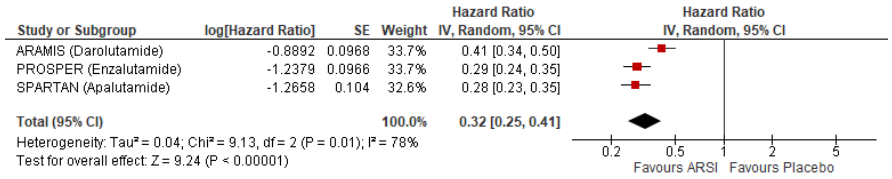
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	beiden Zulassungsstudien für die Endpunkte „MFS“ und „OS“ durch. (17) Während beide Studien eine statistisch signifikante Verbesserung des „MFS“ zeigten, wurde jeweils die Signifikanzschwelle für den Endpunkt „OS“, geschuldet einer zu geringen Ereigniszahl, noch nicht erreicht. In der Metaanalyse zeigte sich jedoch sowohl ein signifikanter Effekt der beiden Substanzen auf das „MFS“ als auch auf das „OS“ (siehe Abb. 4), wodurch die Autoren schließen, dass diese Daten die Publikation von Xie *et al.* unterstützen und die Androgenrezeptor-Signalweginhibitoren (ARSI) einen positiven Klasseneffekt auf das „OS“ haben. (17)	

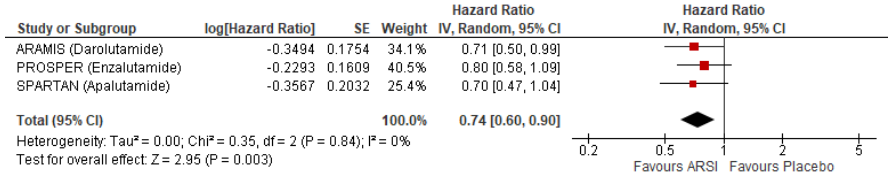
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	(A)  (B)  *Abb. 4: Metaanalyse der beiden Phase-III-Studien PROSPER und SPARTAN zu A) OS sowie B) MFS. Aus (17)* Kürzlich wurden mit der Phase-III-Studie ARAMIS die Ergebnisse eines weiteren ARSI, Darolutamid, veröffentlicht. (2) Um den Einfluss dieser Ergebnisse auf den Klasseneffekt zu untersuchen, wurde die beschriebene Metaanalyse seitens Astellas um die Studienergebnisse der ARAMIS-Studie erweitert (siehe Abb. 5 und Abb. 6). Auch unter Einbeziehung der Studienergebnisse von Darolutamid	

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)
	zeigte sich für die ARSI insgesamt ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich der Endpunkte „MFS“ und „OS“. Auch wenn für den Endpunkt „MFS“ eine substanzielle Heterogenität in der Metaanalyse beobachtet werden kann (I^2 = 78 %), lassen das Modell auf Basis zufälliger Effekte („*random effects*“) dennoch Nutzenaussagen zu, da die Effekte der einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt aufweisen. (18) Zugleich zeigt der Endpunkt Gesamtüberleben bei fehlender Heterogenität eine stärkere statistische Signifikanz (p = 0,003 vs. p = 0,03) unter Hinzunahme der Studiendaten von Darolutamid, welches die Aussage in der Publikation von Bindhi und Karnes bekräftigt und stützt.  *Abb. 5: Metaanalyse zum MFS der drei Phase-III-Studien PROSPER, SPARTAN und ARAMIS.*	

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)
	 *Abb. 6: Metaanalyse zum OS der drei Phase-III-Studien PROSPER, SPARTAN und ARAMIS.* Zusammenfassend zeigt sich somit sowohl eine Patientenrelevanz des Endpunktes „MFS“ als auch eine direkte Korrelation des Surrogats „MFS“ mit dem Gesamtüberleben bei Patienten mit nmCRPC. Das Verzerrungspotenzial wird aus den im Dossier dargelegten Gründen als niedrig angesehen. (19)	

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)
	Vorgeschlagene Änderung: **Astellas fordert, den primären Studienendpunkt „Metastasen-freies Überleben“ als patientenrelevant anzuerkennen und in der Bewertung zu berücksichtigen. Basierend auf dem Endpunkt „MFS“ sieht Astellas einen Hinweis für einen Zusatznutzen für Enzalutamid.**	
S. 40, Zeile 8ff	**2) Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie** Das IQWiG erkennt den in der PROSPER-Studie erhobenen sekundären Endpunkt „Zeit bis zu Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ nicht als patientenrelevant bzw. als methodisch falsch umgesetzt an. Anmerkung Astellas: Astellas betrachtet die „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ als patientenrelevant und sieht die Methoden als korrekt an. Folgende Argumente sind hierbei zu berücksichtigen:	Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche

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)
	Patientenrelevanz • Die DGU erläutert in ihrer S3-Leitlinie die Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom sowie deren Prophylaxe und Behandlung. So kommen Übelkeit und Erbrechen, Allergien, Neutropenien und Infektionen, Thrombozytopenien, Anämien, Diarrhoen, Mukositits, Ödeme, Neuropathien, Paravasat, Onychodystrophie und Onchyolyse sowie Alopezie vor. Bei einigen, aber nicht bei allen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), können weitere Behandlungen oder Prophylaxen durchgeführt werden (Abb. 7). (1) Die Liste dieser Nebenwirkungen umfasst viele Aspekte die zweifellos als relevant für Patienten einzuschätzen sind. Eine Verzögerung der Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie ist aus diesem Grund fraglos patientenrelevant und somit mit einem Zusatznutzen für die Patienten verbunden. Der Endpunkt ist sehr eng gefasst und berücksichtigt ausschließlich zytotoxische Chemotherapien, bei denen es sich im Sinne der o.g. S3-Leitlinie um *„eine Therapie mit relativ geringer therapeutischer Breite* handelt. *Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist auch bei standarddosierter*	Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten

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)
	Therapie die Regel und nicht die Ausnahme". (1) Im Dossier (Modul 4A, Tabelle 4-53) wurden die in der PROSPER-Studie applizierten ersten nachfolgenden zytotoxischen Substanzen aufgelistet. Es zeigt sich, dass bei diesen überwiegend Docetaxel eingesetzt wurde. Dabei handelt es sich gemäß Fachinformation um eine mit erheblichen Nebenwirkungen belastete Substanz (20). Dies bedeutet somit für den Patienten eine Therapie mit einem erheblichen Risiko für weitere Nebenwirkungen. Vor allem alte Patienten, und das Prostatakarzinom betrifft vor allem ältere Männer (in der PROSPER-Studie war das mediane Alter 74 Jahre), haben viele Ko-Morbiditäten und nehmen unter Umständen zahlreiche Arzneimittel ein. Das Risiko von Arzneimittelwechselwirkungen ist hier nicht zu unterschätzen. Auch die DGU schreibt in ihrer bereits zitierten S3-Leitlinie: „*Da Altern ein sehr heterogen verlaufender Prozess ist […] wird bei Patienten mit Krebserkrankungen ab einem Alter von 70 Jahren, die Durchführung eines Assessments vor Beginn einer Chemotherapie von nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlen.*" (1) Dies zeigt, dass die Verzögerung einer Chemotherapie für die betroffenen Patienten einen hohen Zusatznutzen bedeutet.	Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie PROSPER nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

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)

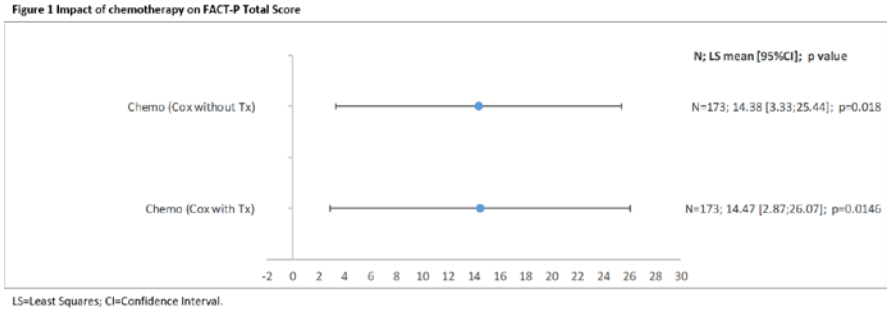
Hauptnebenwirkungen	Prophylaxe und/oder Behandlung
Übelkeit/Erbrechen	prophylaktische Gabe von Dexamethason, alternativ oder bei Kontraindikationen Gabe von Metoclopramid, bei Therapieversagen dieser Medikamente: prophylaktische Gabe von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten, ggf. auch NK1-Rezeptorantagonisten
Allergie	prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neutropenie/Infektionen	prophylaktische und interventionelle Gabe von Antibiotika
Thrombozytopenie	bei schwerer symptomatischer Thrombozytopenie: Thrombozytenkonzentrate
Anämie	siehe Tabelle 16 zur Therapie der Nebenwirkungen der AD
Diarrhoe	symptomatische Therapie, Gabe von Loperamid, Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten
Mukositis	Mundhygiene, Analgetika
Ödeme	prophylaktische Gabe von Dexamethason
Neuropathie	symptomorientierte medikamentöse und physikalische Therapie bei Auftreten sensorischer oder motorischer Polyneuropathie
Paravasat	Infusion sofort abbrechen, lokale Therapie
Onychodystrophie und Onycholyse	prophylaktische Behandlung für Docetaxel möglich (lokale Kälteapplikation)
Alopezie	Keine prophylaktische Behandlung möglich

Abb. 7: Häufige Nebenwirkungen der Chemotherapie beim Prostatakarzinom gemäß der S3-Leitlinie der DGU. Aus (1)

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)
	• Mehrere Stellungnahmen seitens der Fachgesellschaft DGHO weisen eindeutig auf die hohe Relevanz des Endpunktes „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ für die Patienten hin. So schreibt die DGHO im Verfahren zu Niraparib und Olaparib wortgleich: *„Die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie ist für die Patientinnen ein hochrelevanter Endpunkt. Dass die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, ist eine gängige klinische Beobachtung […].“*. (21, 22) Im Falle von PROSPER ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Studienprotokoll die Gabe einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie ausgeschlossen war. Damit stellt der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ den Beginn der ersten zytotoxischen Chemotherapie dar. Dies ist zweifellos für den Patienten ein einschneidendes Ereignis. I. • Der direkte Zusammenhang der Durchführung der ersten nachfolgenden Chemotherapie mit einer Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich ebenfalls in der PROSPER-Studie. Hier wurde mittels eines ANCOVA-Modells der Einfluss des Beginns einer Chemotherapie auf die Verschlechterung der	

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)
	gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Dabei wurde die Behandlung im Studienarm (Enzalutamid oder Placebo) als Kovariable genutzt. In Abb. 8, Szenario 1 wurde das Modell ohne diese Kovariable berechnet, in Szenario 2 jedoch inkludiert. So beeinträchtigt die Durchführung einer nachfolgenden Chemotherapie den FACT-P-Gesamtscore signifikant (p = 0,018 bzw. p = 0,0146) (Abb. 8). Der Einfluss der Chemotherapie ist dabei unabhängig von der bei Studienbeginn zugewiesenen Behandlung (Enzalutamid; Placebo).  *Abb. 8: Einfluss der nachfolgenden Chemotherapie auf die Lebensqualität, erhoben mittels FACT-P. Aus (23)*	

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)
	Astellas setzt sich daher weiterhin für eine Akzeptanz des Endpunktes „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ als einen patientenrelevanten Endpunkt ein. • Die bisherigen Diskussionen im Zuge der frühen Nutzenbewertung zu der Thematik zeigen, dass der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch seitens des G-BA als patientenrelevant anerkannt wird. So wurde in der Nutzenbewertung zu Olaparib der Endpunkt „*Time to first subsequent therapy*“ als patientenrelevant *„gewertet […], weil der Beginn einer Folgetherapie für die betroffenen Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Auch in der Versorgungspraxis werden Entscheidungen über den Beginn einer Folgetherapie von Patientin und Arzt gemeinsam getroffen.*“. (24) Ebenfalls wurde im Palbociclib- sowie Ribociclib-Verfahren der Endpunkt „Zeit bis zur Chemotherapie“ als patientenrelevant anerkannt: *„Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen*	

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)
	(intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten, insbesondere myelosuppressiven, aber auch weiteren relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von Relevanz sein.“ (25) Auch wurde in einem Beratungsgespräch zu Trastuzumab ein Tumorprogress, der einen zeitnahen Therapiewechsel nach sich zieht, der wiederum zu patientenrelevanten Änderungen führt, *„wie z. B. Auftreten von Nebenwirkungen durch das Einleiten einer nachfolgenden hochtoxischen Therapie*“ als patientenrelevanter Endpunkt im Dossier erkannt. (26) **Methodik** • Bei der Dossiererstellung zur PROSPER-Studie wurde darauf geachtet, die im Zusammenhang mit diesen Verfahren diskutierten methodischen Herausforderungen bei der Operationalisierung des Endpunktes angemessen zu adressieren. So waren beide Endpunkte „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ sowie auch „Zeit bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie“ als sekundäre Studienendpunkte vordefiniert und damit ein Kritikpunkt, der im	

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)
	Zusammenhang mit dem Verfahren zu Palbociclib vom G-BA geäußert wurde entsprechend eingearbeitet. (27) Ebenso wurde die im selben Verfahren vom G-BA kritisierte fehlende Berücksichtigung der Mortalität adressiert. So wurde im Rahmen der Dossiererstellung für diesen Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle durchgeführt, die den statistisch signifikanten und klinisch relevanten Zusatznutzen von Enzalutamid bestätigt. Astellas hat dabei sowohl die „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ (HR: 0,21; 95 %-KI [0,17; 0,26]; p < 0,0001) sowie die noch engere Auswertung „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ (HR: 0,38; 95 %-KI [0,28; 0,51]; p < 0,0001) im Dossier dargestellt. Beide Endpunkte zeigen gleichgerichtete Ergebnisse, die auf einen erheblichen Zusatznutzen abzielen. Auch in den dazugehörigen Sensitivitätsanalysen bei denen die Todesfälle miteinbezogen wurden, zeigte sich eine statistisch signifikante Verzögerung im Enzalutamid-Arm („Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“: HR: 0,22; 95 %-KI [0,18; 0,27]; p < 0,0001); „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“: HR: 0,50; 95 %-KI [0,40; 0,64], p < 0,0001).	

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)
	Astellas setzt sich daher weiterhin für eine Akzeptanz des Endpunktes „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ als einen patientenrelevanten Endpunkt ein. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wird aus den im Dossier genannten Gründen als niedrig angesehen. (19) <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Astellas fordert, dass die Verlängerung der „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in der Bewertung berücksichtigt wird und sieht Hinweise für einen Zusatznutzen für Enzalutamid.**	

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)
Seite 19, Zeile 6-7 und Seite 20, Zeile 5-6 Seite 41, Zeile 22-27	**3) Verzerrungspotenzial und Operationalisierung der *Patient-Reported Outcomes*** Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass für die Erhebung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Studienarmen starke Diskrepanzen in den Rücklaufquoten der Fragebögen vorliegen. Weiterhin ist der Anteil an fehlenden Patienten unklar und wird seitens IQWiG auf > 10 % geschätzt. Hinsichtlich der beiden im Dossier dargestellten prädefinierten Auswertungen der „Zeit bis zur erstmaligen bzw. anhaltenden Verschlechterung“ sieht das IQWiG letztere als grundsätzlich klinisch sinnvoll an. Allerdings hätten nach Einschätzung des IQWiG weitere Folgewerte einbezogen werden müssen, um das Konzept einer anhaltenden Verschlechterung vollumfänglich abzubilden. In der Folge zog das IQWiG lediglich die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ in seine Nutzenbewertung und damit auch in die Zusatznutzenableitung ein.	Aufgrund der stark und zwischen den Studienarmen differenziell sinkenden Rücklaufquoten sowie einem bedeutsamen Anteil von Patienten, die in der Auswertung fehlen, unterliegen die Ergebnisse für die „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“, einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen.

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)
	<u>Anmerkung Astellas:</u> Bezüglich der Rücklaufquoten ist gemäß Einschätzung Astellas die adjustierte Rate zu berücksichtigen. Diese Rate adjustiert z. B. für vorzeitiges Studienende aufgrund des Auftretens von Metastasen. Da tendenziell eher von einer Verschlechterung der PRO-Ergebnisse bei frühzeitigem Studienende z. B. aufgrund von Metastasen Eintritt zu rechnen ist, ergibt sich eine mögliche Verzerrung zu Ungunsten von Enzalutamid. Für die progredienten Patienten sind nur noch begrenzte PRO-Verlaufsdaten verfügbar. Nichtsdestotrotz sind die Rücklaufquoten, bezogen auf die mögliche Anzahl an Patienten die einen Fragebogen ausfüllen können (adjustierte Rate), hoch und liegen überwiegend weit über 90 %. In Bezug auf die Operationalisierung der beiden prädefinierten Analysen der „Zeit bis zur erstmaligen bzw. anhaltenden (bestätigten) Verschlechterung“, sieht Astellas die Auswertung der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung als die klinisch sinnvollere Analyse an. Im Krankheitsstadium des nmCRPC, in dem die Patienten überwiegend asymptomatisch sind, d. h. noch keine Schmerzen	

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)
	haben oder nur eine geringfügige Symptomatik und hohe Lebensqualität aufweisen, ist die Kontrolle bzw. die Verzögerung der Zeit bis zur symptomatischen Manifestation ein wichtiges therapeutisches Ziel. Während sich über die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ bei diesen Patienten jedoch möglicherweise nur kurzfristige Arzneimittelwirkungen untersuchen lassen, bezieht die anhaltende Verschlechterung vielmehr die Entwicklung der Symptomatik/Lebensqualität über die Zeit ein. Da das IQWiG in seiner Nutzenbewertung kommentierte, dass eine einmalige Bestätigung das Konzept der anhaltenden Verschlechterung nicht vollumfänglich abbildet, wurden im Rahmen der Stellungnahme weitere Analysen unter Berücksichtigung der „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“ berechnet. Ein Ereignis wurde dabei lediglich als definitive Verschlechterung gewertet, wenn nach Eintreten der Verschlechterung um eine spezifische Punktzahl keine Verbesserung mehr in den nachfolgenden Erhebungen eintrat. Die Ergebnisse dieser Analysen werden nachfolgend im jeweiligen Abschnitt zum Fragebogen (EQ-5D, FACT-P und EORTC QLQ-PR25) dargestellt. Betrachtet man hinsichtlich des EQ-5D und des EORTC QLQ-PR25 die Gesamtheit der drei durchgeführten Auswertungen (erstmalige,	

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)
	anhaltende und definitive Verschlechterung), so sind überwiegend deutlich gleichgerichtete Effekte zu beobachten. Unter Einbeziehung weiterer Erhebungen nach Auftreten der erstmaligen Verschlechterung werden diese Effekte jedoch ausgeprägter und stärker. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) anhand des FACT-P zeigten die im Dossier dargestellten Ergebnisse bereits eine Verzögerung der Verschlechterung der QoL unter Enzalutamid im Vergleich zur Vergleichsgruppe. Während sich im Rahmen der „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ teilweise erst ein numerischer Vorteil von Enzalutamid zeigte, ergab sich bei Betrachtung der „Zeit bis zur anhaltenden (bestätigten) Verschlechterung“ oftmals eine statistische Signifikanz. Analog zum EQ-5D und zum EORTC QLQ-PR25 lässt sich auch beim FACT-P unter Einbeziehung aller möglichen Folgevisiten (einschließlich des Langzeit-*Follow-Up*) ein noch ausgeprägter Effekt zugunsten von Enzalutamid bei Betrachtung der „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“ erkennen. In Anbetracht der überwiegend gleichgerichteten Effekte zwischen den unterschiedlichen Operationalisierungen, gleicher Effektrichtungen zwischen den Dimensionen der Fragebögen und vergleichbarer Nebenwirkungskomplexe und der klinischen	

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)
	Relevanz der Betrachtung der Zeit bis zur symptomatischen Manifestation im Krankheitsstadium des nmCRPC, werden die Auswertungen der „Zeit bis zur anhaltenden (bestätigten) bzw. definitiven Verschlechterung“ als interpretierbar und aussagekräftiger als die vom IQWiG dargestellte „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ angesehen. Vorgeschlagene Änderung: **Astellas bekräftigt die Einbeziehung der „anhaltenden“ bzw. „definitiven“ Verschlechterung in die Zusatznutzenableitung für die jeweiligen PRO-Endpunkte. Darüber hinaus werden die Rücklaufquoten als adäquat angesehen, welches in der Bewertung ebenfalls berücksichtigt werden sollte.**	
S. 42, Zeile 17ff	**4) EQ-5D VAS** Bezüglich des EQ-5D akzeptiert das IQWiG die international anerkannten Schwellenwerte von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten für die Ereigniszeitanalysen nicht und verweist hierbei auf die Diskussion	

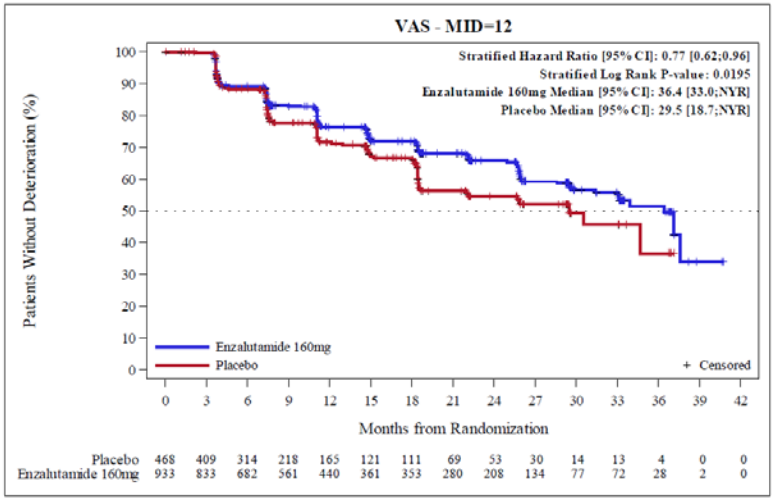
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	im Kontext des Verfahrens zu Bosutinib. <u>Anmerkungen Astellas:</u> Astellas hält diese Schwellenwerte weiterhin für valide. Auch der G-BA entschied zu Bosutinib: *„Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.“* (28) Eine ähnliche Bewertung nannte der G-BA in den tragenden Gründen im jüngsten Verfahren zu Olaparib. (29) Der G-BA weist somit Responderanalysen, wie die in dem vorliegenden Dossier zu Enzalutamid präsentierten *time to event*-Analysen, eine höhere Aussagekraft zu als Mittelwertsunterschiede. Unklar ist auch die Übereinstimmung zum Verfahren zu Tivozanib (A17-58) oder auch zum Verfahren zu Abirateron (A17-64). (30-33)	

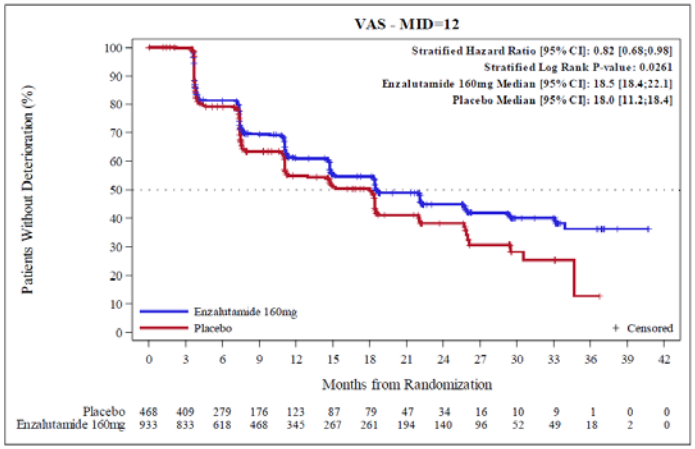
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	Dort werden die Schwellenwerte sowohl vom IQWIG als auch vom G-BA verwendet und sollten entsprechend auch im vorliegenden Dossier Verwendung finden. Der G-BA hat weiterhin in einem anderen Verfahren mit ähnlicher Problematik – hier wurden ebenfalls die Responsekriterien nicht anerkannt – herausgestellt, dass zusätzlich eine Erhebung mit einer MID = 0,5 x Standardabweichung die MID bestätigen kann. (34) Bei PROSPER beträgt die halbe Standardabweichung 8 Punkte und liegt somit zwischen den schon erhobenen MIDs von $\geq$ 7 bzw. $\geq$ 10 Punkten. Dies unterstützt die Plausibilität der gewählten MIDs. Aus dem Pickard *et al.*-Paper geht auch eine noch striktere MID von ≥ 12 Punkten hervor. (35) Diese MID wurde im Rahmen der Stellungnahme ergänzend ausgewertet. Es zeigt sich selbst mit dieser noch konservativer gewählten MID ein statistisch signifikanter Vorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo (anhaltende Verschlechterung: HR: 0,77; 95 %-KI [0,62; 0,96], p = 0,0195; erstmalige Verschlechterung: HR: 0,82; 95 %-KI [0,68; 0,98], p = 0,0261); (siehe Abb. 9 und Abb. 10). (23)	

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)
	 Figure 1: Kaplan-Meier plot of time to first deterioration (EQ-5D-5L VAS score (MCID=12), confirmed) - ITT - TC *Abb. 9: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von EQ-5D VAS mit einer MID von 12 Punkten. (23)*	

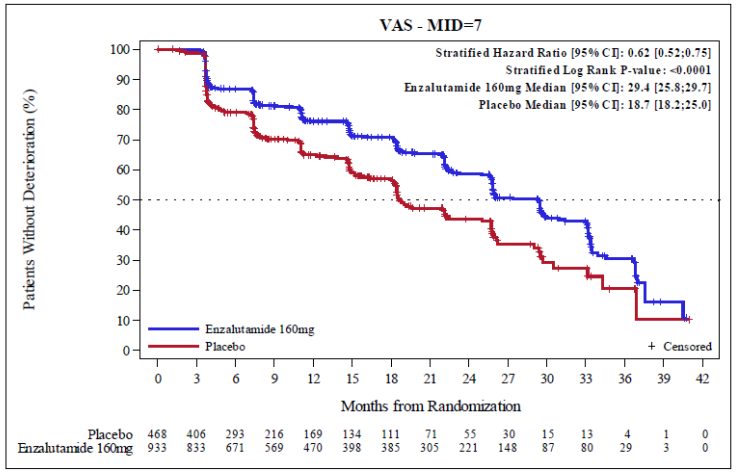
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	 Figure 1: Kaplan-Meier plot of time to first deterioration (EQ-5D-5L VAS score (MCID=12), unconfirmed) - ITT - Total population *Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve-Graph für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mittels einer MID von 12 Punkten. (23)* **Weitere Auswertungen** Ergänzend hat Astellas für diese Stellungnahme nochmals eine weitere Analyse erhoben, die „definitive Verschlechterung“. In der „definitiven Verschlechterung“ fließen nun nur Patienten ein, bei	

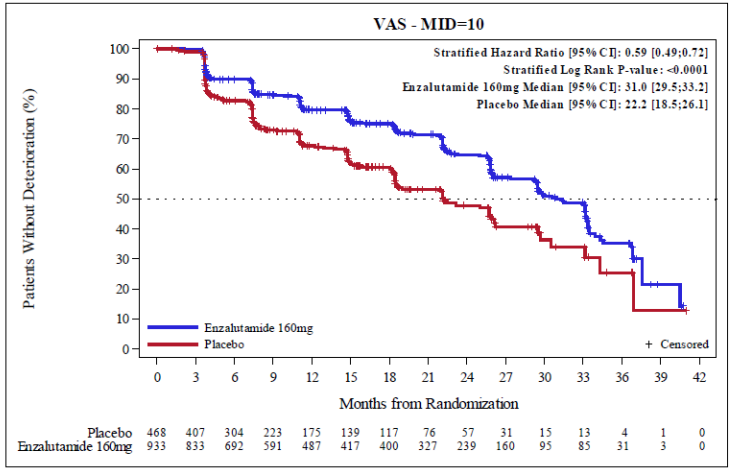
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	denen tatsächlich nach einer ersten Verschlechterung in keinem Fall eine Verbesserung mehr im Verlauf festgestellt wurde. Es zeigt sich für alle zugrunde liegenden MIDs (≥ 7, ≥ 10, ≥ 12) ein statistisch signifikant geringeres Risiko für eine definitive Verschlechterung im EQ-5D VAS unter Enzalutamid im Vergleich zu Placebo (MID ≥ 7: HR: 0,62; 95 %-KI [0,52; 0,75], p < 0,0001; MID ≥ 10: HR: 0,59; 95 %-KI [0,49; 0,72], p < 0,0001; MID ≥ 12: HR: 0,60; 95 %-KI [0,48; 0,75], p < 0,0001), (siehe Abb. 11 bis Abb. 13). (23) Die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung wurde für die drei unterschiedlichen MIDs sowohl exklusive als auch inklusive der Todesfälle berechnet. In der Stellungnahme werden die Angaben „*excluding death*“ aufgeführt. In dem beigefügten Bericht sind jeweils auch die Angaben „*including death*“ aufgeführt. (23)	

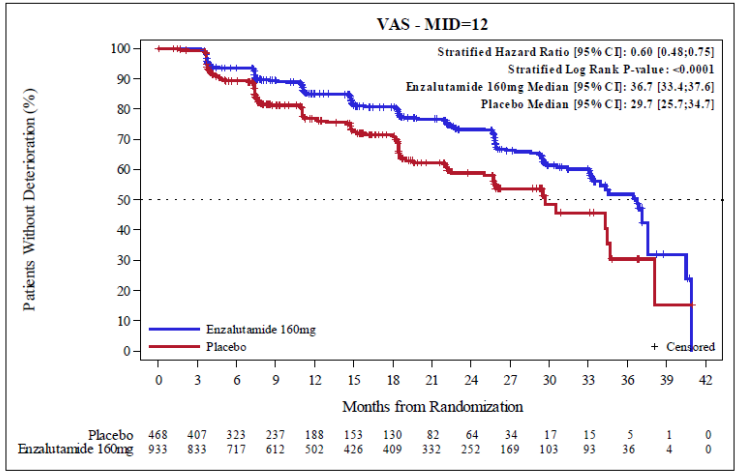
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	 Figure 1: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (EQ-5D-5L VAS score (MCID=7), Excluding Death) - ITT *Abb. 11: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung von EQ-5D VAS mittels einer MID von 7 Punkten. (23)*	

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)
	 Figure 2: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (EQ-5D-5L VAS score (MCID=10), Excluding Death) – ITT *Abb. 12: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung von EQ-5D VAS mittels einer MID von 10 Punkten. (23)*	

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. 41, Zeile	 Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (EQ-5D-5L VAS score (MCID=12), Excluding Death) - ITT *Abb. 13: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung von EQ-5D VAS mittels einer MID von 12 Punkten. (23)* Darüber hinaus möchte Astellas auf eine Inkonsistenz des IQWiG zu einzelnen Operationalisierungen hinweisen. Das IQWiG bemängelt, dass eine Erhebung der PRO-Endpunkte alle 4 Monate zu lang sei. Gleichzeitig nutzt es nur Mittelwertsdifferenzen von *Baseline* zu Woche 97, was über 24 Monate bedeutet. Wenn also	

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)
25ff	eine Erhebung alle 4 Monate für das IQWiG zu lang erscheint, dann sollte eine Aussage zu einer Änderung zu 24 Monaten überhaupt nicht mehr möglich sein. In dieser Zeit könnte und wird viele Ereignisse eintreten. Aus diesem Fall werden auch Ereigniszeitanalysen genutzt. Astellas hält somit insgesamt den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für relevant und richtig operationalisiert. Die Responsekriterien ≥ 7; ≥ 10 und ≥ 12 sind valide. Die Operationalisierung einer „anhaltenden Verschlechterung“ ist klinisch sinnvoller als die alleinige Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine weitere Analyse zu der „definitiven Verschlechterung“ zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Enzalutamid gegenüber Placebo und bestätigt damit die Ergebnisse zur „anhaltenden Verschlechterung“. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Astellas fordert, dass der Endpunkt „EQ-5D VAS“ auf Basis der Responsekriterien ≥ 7, ≥ 10 und ≥ 12 in die Bewertung des Zusatznutzen einfließt. Darüber hinaus fordert Astellas, dass die Gesamtheit der Analysen zum Endpunkt „EQ-5D**	Aufgrund der stark und zwischen den Studienarmen differenziell sinkenden Rücklaufquoten sowie einem bedeutsamen Anteil von Patienten, die in der Auswertung fehlen, unterliegen die Ergebnisse für die „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“, einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden, der jedoch vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufes beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des geringen

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)
	VAS“ Berücksichtigung finden. Astellas sieht einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.	Ausmaßes des Unterschiedes nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.
S. 42, Zeile 30ff	**<u>5) EORTC QLQ-PR25</u>** Das IQWiG kritisiert die isolierte Darstellung des EORTC QLQ-PR25 ohne die kombinierte Nutzung mit dem Kernfragebogen QLQ-C30. Aus Sicht des IQWiG ist eine inhaltliche Validität nicht gegeben und folglich wurde der Endpunkt „QLQ-PR25“ nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. <u>Anmerkungen Astellas:</u> Astellas sieht die Möglichkeit des Einsatzes des EORTC QLQ-PR25 unabhängig des Kernfragebogens QLQ-C30 und damit die Relevanz dieses Endpunktes. Folgende Argumentation wird dabei aufgestellt:	Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie PROSPER durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PR-25 erhoben. Dieser Fragebogen ist gemäß den Autoren nur valide in Kombination mit einer Erhebung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30. Dieser wurde jedoch in der Studie nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung des QLQ-PR25 wird die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik damit als nicht geben angesehen. Dies gilt gleichermaßen für die beiden Funktionsskalen des QLQ-PR25. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

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)
	Astellas hat in diesem Zusammenhang Kontakt mit der EORTC-Gruppe aufgenommen mit der Bitte diesen Sachverhalt zu klären. Einer der Autoren der Publikation zum EORTC QLQ-PR25 (36) hat sich hierbei sehr eindeutig geäußert: *„I don't understand the IQWiG institute's position on this. The EORTC QL Group policy does not mandate administering the QLQ-C30 together with modules. It recommends that that be done, but it does not require this. The exact wording in the clinical trials manual of the EORTC QL Group is: 'The modules are intended to supplement the QLQ-C30 and should not normally be used without concurrently administering the QLQ-C30.' The reason for this recommendation is that modules are developed (i.e., items are selected), in part, in the context of also administering the QLQ-C30. This is done to avoid redundancy. However, there are situations where an investigator may choose to only use a module. I can imagine in a prostate cancer study that one may be particularly interested in symptom burden, such as micturation, bowel, and sexuality issues. In such a case, one could argue that, in the interest of reducing respondent burden, only the module needs to be administered."* (37) Daneben identifizierten Chu *et al.* eine *„low correlation between the*	

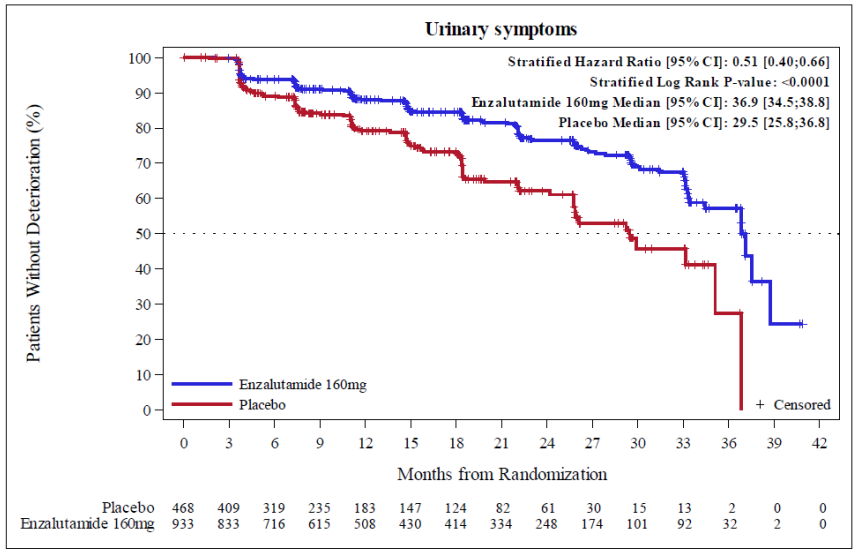
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	EORTC QLQ-C30 and the EORTC QLQ-PR25, which reflects each questionnaire's ability to assess separate items and reduce redundancy". (38) In anderen Studien beim Prostatakarzinom (39, 40) oder auch in der kürzlich publizierten Version des *Expanded Prostate Cancer Index Composite* (EPIC) wurde jeweils nur der EORTC QLQ-PR25 zur Validierung herangezogen und nicht der EORTC QLQ-C30. (41) Insbesondere in einer Situation, in der Patienten bereits durch andere Fragebögen wie FACT-P, BPI und EQ-5D in Anspruch genommen sind, ist es aus Sicht von Astellas durchaus angemessen zur Reduktion des patientenseitigen Aufwandes, primär den prostata-spezifischen Teil des EORTC-Instrumentariums zu verwenden. Darüber hinaus möchte Astellas auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA zu dem vorliegenden Dossier heranziehen. Hier wurde explizit nach der Akzeptanz des EORTC QLQ-PR25 gefragt. Dieser „erscheint" für den G-BA *„prinzipiell geeignet die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Indikation zu erfassen. Die Validität des Fragebogens […] und die verwendeten MCID müssen im Dossier dargelegt und begründet*	

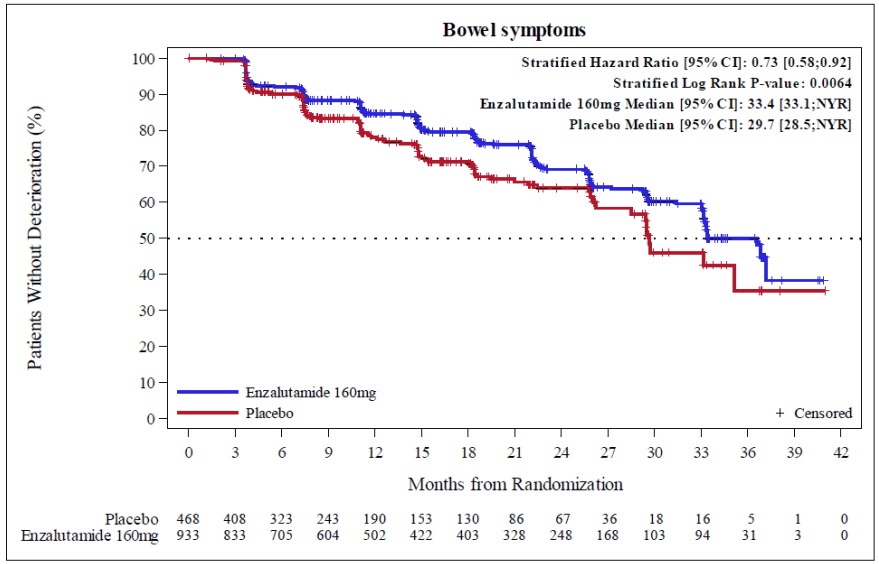
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	werden.“ (42) Über die Validität wurde oben ausführlich diskutiert. Die MCID wurden im Dossier begründet. Daher sieht Astellas die Erhebung der Morbidität mittels EORTC QLQ-PR25 als relevant und validiert an. **Weitere Analysen** Zudem hat Astellas auch für die Endpunkte „Miktionsbeschwerden“, „Darmfunktion“ und „Nebenwirkungen der Hormontherapie“, ebenfalls die „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“ berechnet. Hier zeigt sich auch in der strikteren Methodik, dass unter Enzalutamid „Miktionsbeschwerden“ (siehe Abb. 14) sowie Probleme in der „Darmfunktion“ (siehe Abb. 15) signifikant später auftreten als unter Placebo. Unter Enzalutamid treten „Miktionsbeschwerden“ im Median 7,4 Monate später auf als unter Placebo (HR: 0,51; 95 %-KI [0,40; 0,66]; $p < 0,0001$). Darmbeschwerden treten im Median 3,7 Monate später unter Enzalutamid auf als unter Placebo (HR: 0,73; 95 %-KI [0,58; 0,92]; $p = 0,0064$). Hingegen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei „Nebenwirkungen der Hormontherapie“ (HR: 0,94;	

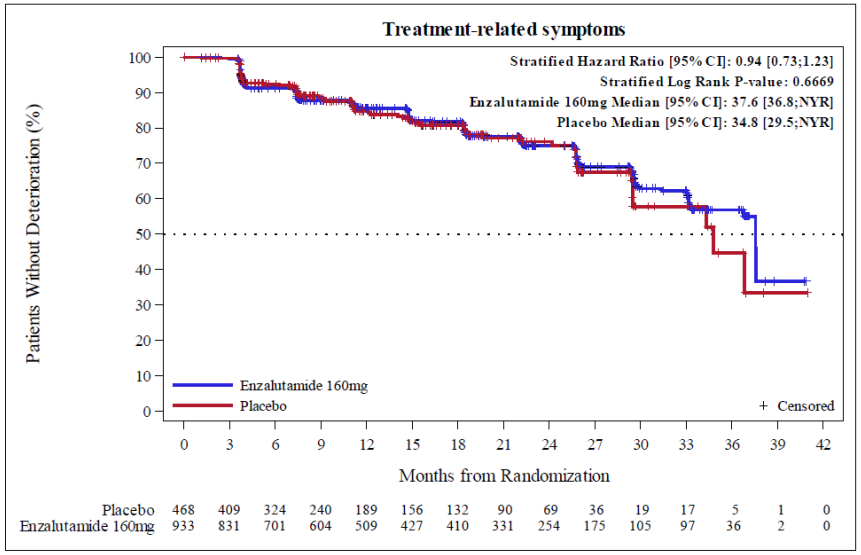
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	95 %-KI [0,73; 1,23]; p = 0,6669), (siehe Abb. 16). (23)  Figure 1: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration PRURI, Excluding Death) – ITT	

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)
	Abb. 14: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Miktionsbeschwerden (EORTC-QLQ-PR25). (23)  Figure 2: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (PRBOW, Excluding Death) – ITT	

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)
	Abb. 15: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Darmfunktion (EORTC-QLQ-PR25). (23)  Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (PRHTR, Excluding Death) – ITT	

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)
	Abb. 16: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Nebenwirkungen der Hormontherapie (EORTC-QLQ-PR25). (23) Die Ergebnisse sind konsistent mit denen im Modul 4A des vorliegenden Dossiers dargestellten Ergebnissen zu der „anhaltenden Verschlechterung“ (19), und bestätigen somit diese Analysen sowie den Stellenwert und die Wirksamkeit von Enzalutamid. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Astellas fordert, die Endpunkte basierend auf dem EORTC QLQ-PR25 in der Bewertung mit zu berücksichtigen und sieht Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Enzalutamid bei „Miktionsbeschwerden“ und „Darmfunktion“.**	

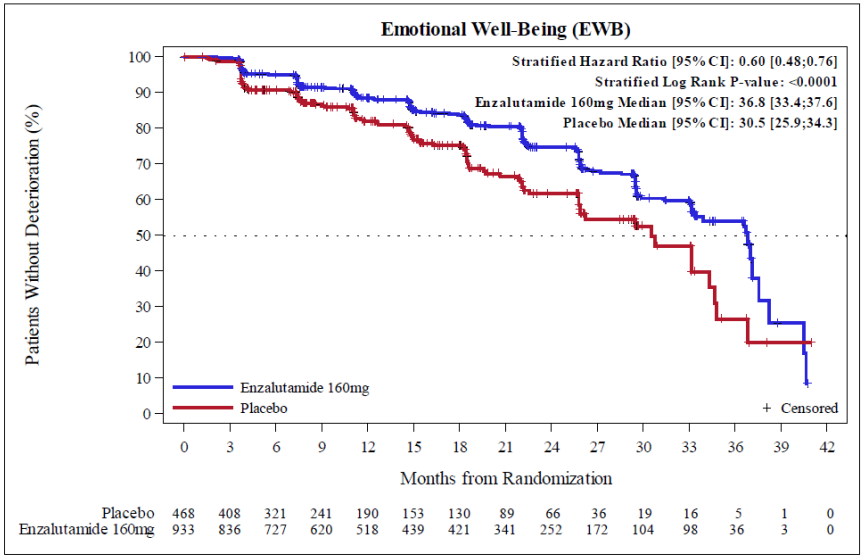
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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. 43, Zeile 18ff	**<u>6) FACT-P</u>** Bezüglich dem FACT-P-Fragebogen berücksichtigt das IQWiG nur den Gesamtscore: *„In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch ausschließlich der FACT-P-Gesamtscore für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet, da dieser die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet“*. <u>Anmerkungen Astellas:</u> Dieses Vorgehen ist für Astellas nicht nachvollziehbar. Es wird auch in den *FACIT Scoring & Interpretation Materials* die Auswertung des Gesamtscores und der Subskalen empfohlen. (43, 44) Im Rahmen des Abirateron-Verfahrens wurden die Subskalen zu FACT-P ergänzend in dem G-BA-Beschluss dargestellt. (30) Astellas geht daher davon aus, dass für den G-BA-Beschluss des vorliegenden Dossiers im Sinne einer Verfahrensgleichheit ebenfalls die FACT-P-Subskalen ergänzend dargestellt werden. **Weitere Analysen**	Aufgrund der stark und zwischen den Studienarmen differenziell sinkenden Rücklaufquoten sowie einem bedeutsamen Anteil von Patienten, die in der Auswertung fehlen, unterliegen die Ergebnisse für die „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“, einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-P Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

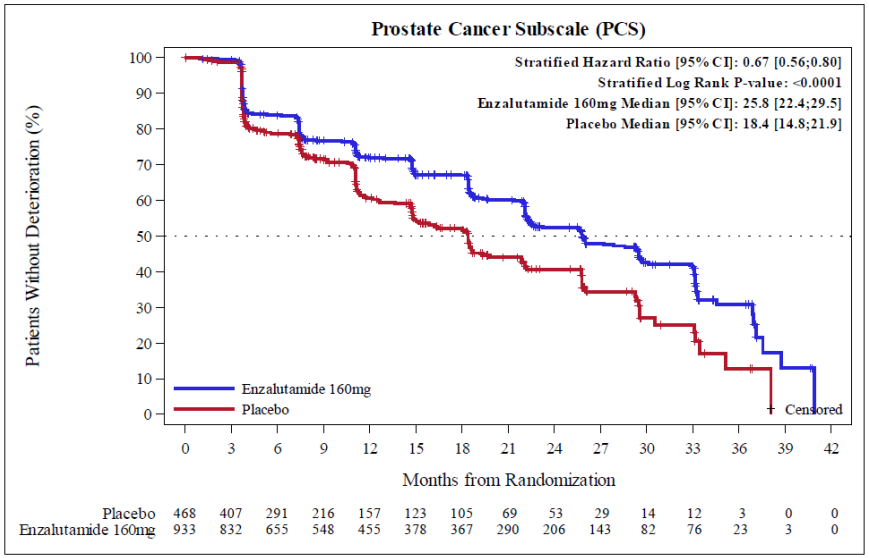
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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. 43, Zeile 27ff und S. 41, Zeile 25ff	Wie schon oben unter dem allgemeinen Punkt „*Patient related Outcome*“ diskutiert, sind aus Sicht des IQWiG die Daten zur „anhaltenden Verschlechterung“ methodisch nicht korrekt und werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Das IQWiG bemängelt, dass in der Operationalisierung zu „anhaltender Verschlechterung“ nur einmalig die Verschlechterung bestätigt wurde. Um dieser Kritik Rechnung zu tragen, hat Astellas für diese Stellungnahme nochmals eine weitere Analyse durchgeführt. In der „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“ fließen nun nur Patienten ein, bei denen tatsächlich nach einer ersten Verschlechterung in keinem Fall eine Verbesserung mehr im Verlauf festgestellt wurde. Es zeigt sich, dass Enzalutamid statistisch signifikant die definitive Verschlechterung des seelischen Wohlbefindens verzögert (HR: 0,60; 95 %-KI [0,48; 0,76]; p < 0,0001), (siehe Abb. 17). Ebenfalls verzögert Enzalutamid signifikant die Verschlechterung der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala (HR: 0,67; 95 %-KI [0,56; 0,80]; p < 0,0001), (siehe Abb. 18). Und darüber hinaus verzögert Enzalutamid signifikant die Verschlechterung des FACT-P-Gesamtwertes (HR: 0,78; 95 %-KI [0,64; 0,95]; p = 0,0115), (siehe Abb. 19). Dieser Ergebnisse bestätigen die im Modul 4A des	

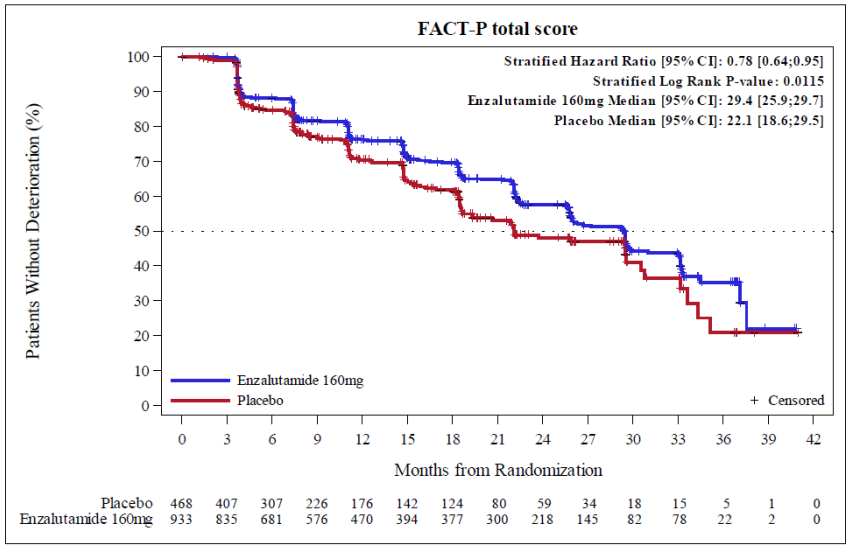
Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

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)
	vorliegenden Dossiers dargelegten Analysen zu der „anhaltenden Verschlechterung“. (23)  Figure 3: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (EWB, Excluding Death) – ITT *Abb. 17: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des seelischen Wohlbefindens (FACT-P). (23)*	

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)
	 Figure 5: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (PCS, Excluding Death) - ITT *Abb. 18: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung der Prostatakarzinom-Subskala (FACT-P). (23)*	

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)
	 Figure 7: Kaplan-Meier plot of time to definitive deterioration (FACT-P total score, Excluding Death) – ITT *Abb. 19: Kaplan-Meier-Graph für Zeit bis zur definitiven Verschlechterung des FACT-P-Gesamtwertes (FACT-P). (23)*	

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. 41, Zeile 25ff	Das IQWiG stellt in Frage, „*inwieweit eine erst nach 4 Monaten durchgeführte Messung, wie in der Studie PROSPER durchgeführt, tatsächlich als Bestätigung einer vorhergehenden Messung gewertet werden kann*.“ Astellas hält eine Erhebung alle 4 Monate in einer onkologischen Indikation für adäquat. Die PRO-Erhebungen orientieren sich an den Visiten zur Feststellung der Wirksamkeit. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Astellas fordert, den Endpunkt „FACT-P“ mittels der „anhaltenden“ bzw. „definitiven Verschlechterung“ zu akzeptieren. Auch fordert Astellas, die Subskalen zu FACT-P zumindest ergänzend darzustellen. Astellas sieht einen Anhaltspunkt für 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)
S. 14, Zeile 4ff	**<u>7) Post-Progression im Langzeit-*Follow-Up*</u>** Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass lediglich für Patienten, die noch keinen Krankheitsprogress hatten, auch über 30 Tage nach Behandlungsende hinaus Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden. Dies auch nur dann, wenn sie für die Nachbeobachtungsvisiten in die Klinik gekommen sind. <u>Anmerkung Astellas:</u> Während die Erhebung der Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität an die Teilnahme der Visite in der Klinik gekoppelt war, gab es jedoch keine Einschränkung auf Patienten, die noch keinen Krankheitsprogress erfahren haben. So fand eine Erhebung der PRO-Fragebögen für Patienten statt, die einen Krankheitsprogress erfuhren oder auch aufgrund anderer Gründe ins Langzeit-*Follow-Up* übergingen. So füllten im Enzalutamid-Behandlungsarm mindestens 34 Patienten bzw. 48 Patienten der Vergleichsgruppe einen Fragebogen im Langzeit-*Follow-Up* aus. Von den 34 Patienten im	

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)
	Enzalutamid-Behandlungsarm wiesen 23 Patienten noch keine Progression auf und für 11 Patienten lagen Erhebungen post-Progression vor. In der Vergleichsgruppe teilten sich die Patienten in einem etwas anderen Verhältnis im Langzeit-*Follow-Up* auf. Während 16 Patienten noch keinen Progress zeigten, lag bei 32 Patienten bereits ein Krankheitsprogress im Langzeit-*Follow-Up* vor. (23) <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Astellas fordert die Streichung der Einschränkung in den Erhebungen der Langzeit-*Follow-Up*-Daten auf Patienten, die noch keine Krankheitsprogression aufwiesen.**	

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. 39, Zeile 34ff	**<u>8) PSA-bezogene Endpunkte</u>** Das IQWiG erkennt die in der PROSPER-Studie erhobenen sekundären Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %“, „PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level” nicht als patientenrelevant an. <u>Anmerkungen Astellas:</u> Für Astellas sind PSA-bezogene Endpunkte patientenrelevant. PSA-Werte sind entscheidend für die Therapie des Prostatakarzinompatienten und korrelieren mit klinischen Parametern, wie diverse Studien zeigen. So zeigen Francini *et al.*, dass die PSA-Ansprechrate mit dem Gesamtüberleben statistisch signifikant korreliert. (45) Xu *et al.* zeigen 2015 die Korrelation von PSA-Kinetik und Gesamtüberleben anhand von Abirateron-Daten der Studien COU-AA-301 und COU-AA-302. (46) Armstrong *et al.* zeigen aus Daten der AFFIRM-Studie mit Enzalutamid, dass eine Abnahme des PSA-Wertes um ≥ 30 % bzw. ≥ 50 % mit Schmerzansprechen und der Verbesserung in PFS und	

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)
	Gesamtüberleben zusammenhängt. (47) Ein besseres PSA-Ansprechen ist mit einer Risikoreduktion zu Versterben verbunden, wie es neueste Daten aus der LATITUDE-Studie mit Abirateron zeigen. (48) Aus Daten der vorliegenden PROSPER-Studie zeigt sich eine Risikoreduktion für Schmerzprogression um 32-47 % bei Patienten mit PSA-Ansprechen. (23) Ebenfalls zeigt sich aus den PROSPER-Daten, dass ein PSA-Ansprechen mit einer signifikanten Risikoreduktion der Verschlechterung der Lebensqualität erhoben in allen FACT-P-Subskalen (Ausnahme Körperliches Wohlbefinden) korreliert. (23) Daneben korreliert das PSA-Ansprechen auch mit Miktionsbeschwerden und der Darmfunktion, die im EORTC-QLQ-PR25 erhoben wurden. (23) Eine Studie an 3.579 PCa-Patienten über 4 Jahre zeigt, dass eine kurze PSA-Verdoppelungszeit (≤ 10 Monate) stark mit der Zeit bis zur Metastasenbildung und dem Gesamtüberleben verbunden ist. (49) Dementsprechend gibt es viele Studien und Erhebungen, die eine Korrelation von verschiedenen PSA-Endpunkten mit Gesamtüberleben, PFS oder Metastasenbildung, Lebensqualität und Schmerzen zeigen. PSA-Werte sind daher aus Astellas-Sicht patientenrelevante Endpunkte. PSA ist aber nicht nur ein Surrogat für patientenrelevante Endpunkte, sondern Therapie-entscheidend und ein wichtiger Wert für die Krankheitseinteilung. In der DGU-Leitlinie wird z. B. explizit	

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)
	die Therapie des PSA-Rezidivs erläutert. Auch lautet die in diesem Dossier vorliegende Indikation zu Enzalutamid „Hochrisiko nicht-metastasiertes CRPC“. Die Definition von Hochrisiko ist nicht vorgegeben. Jedoch ist ein Parameter für Hochrisiko die PSA-Verdopplungszeit. Patienten mit einer Verdopplungszeit < 10 Monate haben ein weitaus höheres Risiko für einen Progress als Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit > 10 Monate. (50, 51) PSA ist also auch ein prognostischer Marker. Der wichtige Stellenwert des PSA-Wertes zeigt sich auch in der erst kürzlich vom G-BA in Auftrag gegebenen Evaluierung des PSA-Screenings. In Deutschland ist derzeit das PSA-Screening keine gesetzliche Vorsorgeleistung zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Jedoch wird durch alle nationalen und internationalen Fachgesellschaften das PSA-Screening empfohlen. (52, 6) In der Gesamtschau ergibt sich das Bild, dass der PSA-Wert patientenrelevant ist. Und Astellas ist weiterhin der Meinung, dass die Endpunkte: „Zeit bis zur PSA-Progression“ sowie „PSA-Ansprechen“ in die Nutzenbewertung einfließen müssen, um ein abgerundetes Bild zu Enzalutamid zu erhalten.	

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Astellas fordert die Akzeptanz der PSA-basierten Endpunkte als patientenrelevant, und dass diese zur Ableitung eines Zusatznutzens einbezogen werden. Astellas sieht einen Zusatznutzen bei den Endpunkten „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %“ sowie „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %“. Astellas sieht einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei dem Endpunkt „PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level“.**	

Literaturverzeichnis

1. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübben, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0 – April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 04.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

2. Fizazi, K., Shore, N., Tammela, T. L., Ulys, A., Vjaters, E. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019.

3. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474.

4. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(15): 1408-1418.

5. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Prostatakrebs: Was tun bei fortgeschrittener Erkrankung? [online]. Stand: 24.07.2017. URL: https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/stadium-fortgeschritten.php [Zugriff: 19.03.2019]. 2017.

6. Wahlers, B. C., Glimm, S. M. Nach dem G-BA Beschluss: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. begrüßt neue Nutzenbewertung für PSA-Test [online]. Stand: 26.02.2019. URL: https://www.urologenportal.de/pressebereich/pressemitteilungen/presse-aktuell/nach-dem-g-ba-beschluss-deutsche-gesellschaft-fuer-urologie-ev-begruesst-neue-nutzenbewertung-fuer-psa-test-22012019.html [Zugriff: 19.03.2019]. 2019.

7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 05.03.2018. URL: https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm596796.htm [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves enzalutamide for castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 16.07.2018. URL: https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm613543.htm [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

9. Beaver, J. A., Kluetz, P. G., Pazdur, R. Metastasis-free Survival – A New End Point in Prostate Cancer Trials. N Engl J Med 2018; 378(26): 2458-2460.

10. Saad, F., Shore, N. Written statements to FDA ODAC meeting Stand: 27.08.2011. 2011.

11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Summary Minutes of the Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting. Stand: 14.09.2011. 2011.

12. European Medicines Agency (EMA). Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 23.07.2015. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance_en-0.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2015.

13. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Xtandi. EMA/41918/2019 [online]. Stand: 20.09.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

14. Xie, W., Regan, M. M., Buyse, M., Halabi, S., Kantoff, P. W. et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol 2017; 35(27): 3097-3104.

15. Ruof, J. E-Mailkorrespondenz mit einem der Autoren der Xie et al. Publikation aus dem Jahr 2017. Stand: 22.03.2019. 2019.

16. Smith, M. R., Mehra, M., Nair, S., Lawson, J., Small, E. J. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15_suppl): 5032-5032.

17. Bhindi, B., Karnes, R. J. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. European Urology 2018.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2017.

19. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A - Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. [online]. Stand: 19.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2784/2018-11-19_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

20. Aventis Pharma S.A. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Aufhebung des Orphan Drug Status, neues Anwendungsgebiet). Olaparib [online]. Stand: 08.10.2018. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/olaparib/olaparib-dgho-stellungnahme-20181008.pdf/view [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug). Niraparib [online]. Stand: 05.04.2018. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/niraparib/niraparib-ovarialkarzinom-dgho-stellungnahme-20180405.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

23. Astellas Pharma. ZUSATZANALYSEN IM RAHMEN DER STELLUNGNAHME ZU ENZALUTAMID (XTANDI®) BEI PATIENTEN MIT NICHT-METASTASIERTEM KASTRATIONSRESISTENTEM PROSTATAKARZINOM. Stand: 20.03.2019. 2019.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Olaparib [online]. Stand: 01.09.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-868/2015-08-28_Nutzenbewertung%20G-BA_Olaparib.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2015.

25. 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 – Ribociclib [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ribociclib [online]. Stand: 16.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5527/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_ZD.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

27. 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 – Palbociclib [online]. Stand: 18.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2017.

28. 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 – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosompositive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) [online]. Stand: 22.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

29. 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 – Olaparib (neues Anwendungsgebiet einschließlich erneuter Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug Status) [online]. Stand: 06.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5560/2018-12-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-360_TrG.pdf [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tivozanib [online]. Stand: 22.05.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-324/2018-05-22_Geltende-Fassung_Tivozanib_D-323.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 591. Tivozanib (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A17-58 [online]. Stand: 29.01.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2163/2017-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tivozanib_D-323.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 605. Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A17-64 [online]. Stand: 13.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018.

34. 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 – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) [online]. Stand: 17.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4527/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_TrG.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2017.

35. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007; 5: 70.

36. van Andel, G., Bottomley, A., Fossa, S. D., Efficace, F., Coens, C. et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2008; 44(16): 2418-24.

37. Ruof, J. E-Mailkorrespondenz mit einem der Autoren der EORTC Grupppe bezüglich des EORTC QLQ-PR25. Stand: 05.03.2019. 2019.

38. Chu, D., Popovic, M., Chow, E., Cella, D., Beaumont, J. L. et al. Development, characteristics and validity of the EORTC QLQ-PR25 and the FACT-P for assessment of quality of life in prostate cancer patients. Journal of comparative effectiveness research 2014; 3(5): 523-31.

39. Aluwini, S., Busser, W. M., Alemayehu, W. G., Boormans, J. L., Kirkels, W. J. et al. Toxicity and quality of life after high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. Radiother Oncol 2015; 117(2): 252-7.

40. Chang, Y. J., Chang, C. H., Peng, C. L., Wu, H. C., Lin, H. C. et al. Measurement equivalence and feasibility of the EORTC QLQ-PR25: paper-and-pencil versus touch-screen administration. Health and quality of life outcomes 2014; 12: 23.

41. Umbehr, M. H., Bachmann, L. M., Poyet, C., Hammerer, P., Steurer, J. et al. The German version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC): translation, validation and minimal important difference estimation. Health and quality of life outcomes 2018; 16(1): 36.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017.

43. FACIT.org. FACT-P Scoring Guidelines (Version 4). Stand: 21.05.2003. 2003.

44. FACIT.org. FACIT Administration and Scoring Guidelines. Stand: 28.05.2005. 2005.

45. Francini, E., Petrioli, R., Rossi, G., Laera, L., Roviello, G. PSA response rate as a surrogate marker for median overall survival in docetaxel-based first-line treatments for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of 22 trials. Tumour Biol 2014; 35(11): 10601-7.

46. Xu, X. S., Ryan, C. J., Stuyckens, K., Smith, M. R., Saad, F. et al. Correlation between Prostate-Specific Antigen Kinetics and Overall Survival in Abiraterone Acetate-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Clin Cancer Res 2015; 21(14): 3170-7.

47. Armstrong, A. J., Saad, F., Phung, D., Dmuchowski, C., Shore, N. D. et al. Clinical outcomes and survival surrogacy studies of prostate-specific antigen declines following enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. Cancer 2017; 123(12): 2303-2311.

48. Matsubara, N., Chi, K. N., Ozguroglu, M. LATITUDE study: PSA response characteristics and correlation with overall survival (OS) and radiological progression-free survival (rPFS) in patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving ADT abiraterone acetate and prednison. [online]. Stand: 21.10.2018. URL: https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/LATITUDE-study-PSA-response-characteristics-and-correlation-with-overall-survival-OS-and-radiological-progression-free-survival-rPFS-in-patients-with-metastatic-hormone-sensitive-prostate-cancer-mHSPC-receiving-ADT-abiraterone-acetate-and-prednison [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

49. Freedland, S. J., Ramaswamy, K., Lechpammer, S. Impact of prostate specific antigen doubling time on time to metastasis and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer patients. [online]. Stand: 14.02.2019. URL: https://meetinglibrary.asco.org/record/169852/abstract [Zugriff: 20.03.2019]. 2019.

50. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. Urology 2016; 96: 171-176.

51. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol 2013; 31(30): 3800-6.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens: Bewertung eines Prostatakrebs-Screenings mittels Bestimmung des PSA gemäß § 135 Absatz 1 i. V. m. § 25 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch [online]. Stand: 20.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3630/2018-12-20_Einleitung-Beratungsverf_Prostatakrebs-Screening.pdf [Zugriff: 20.03.2019]. 2018.

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	18.03.2019
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi™
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	Anmerkung: **Statistische Auswertung zum patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)** Das IQWiG folgt in der Nutzenbewertung A18-80 (26.02.2019) zu Enzalutamid (Prostatakarzinom) der Einschätzung des pU nicht, für die statistische Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, Ereigniszeitanalysen heranzuziehen. Stattdessen wurde eine Analyse auf Basis von Mittelwertsdifferenzen herangezogen. [1, 2] Roche teilt diese Auffassung des IQWIG nicht und sieht die Responderanalyse als die relevante Auswertung an, um eine klinische Bewertung der Ergebnisse vornehmen zu können. Die Darstellung als Ereigniszeitanalysen unter Verwendung der *minimal important difference* von 7 und 10 Punkten ist dabei die geeignete Analyse. [3] Roche verweist hierzu auf die Tragenden Gründe zu Bosutinib, in denen der G-BA sich bereits zur Auswertungsmethodik der EQ-5D VAS geäußert hat: *„Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits*	Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen." [4] Ein Beispiel stellt hier ein Verfahren zum Prostatakarzinom zu Abirateronacetat dar, in dem der Zusatznutzen u.a. auf signifikanten Unterschieden der Responderanalysen des EQ-5D VAS mit einer MID von 7 bzw. 10 beruht. [5] Vor diesem Hintergrund stellt für Roche die im Dossier vorgelegte Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, in Form von Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte eine zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignete Analyse dar. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, in Form von Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte ist zur Ableitung eines Zusatznutzens zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 726, Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A18-80. Version 1.0 [online]. Stand: 26.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf [Zugriff 13.03.2019]. 2019.

2. Astellas Pharma GmbH. Enzalutamid (Xtandi™) Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4: Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom [online]. Stand: 19.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2784/2018-11-19_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 13.03.2019]. 2018.

3. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

4. 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 - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) [online]. Stand: 22.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf [Zugriff: 13.03.2019]. 2018.

5. 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: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf

5.3 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2019
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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi®) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht. Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung des Zusatznutzen als nicht belegt an. Das Ergebnis ergibt sich aus der Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte im Bereich der Nebenwirkungen.	
Zahlreiche positive Effekte im Bereich der Morbidität und Lebensqualität sind zu berücksichtigen Kritisch festzustellten ist jedoch, dass für Enzalutamid **eine Reihe an positiven Effekten wie z. B. für Metastasen-freies Überleben, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Gesundheitszustand, krankheitsbezogene Symptomatik sowie Lebensqualität** vorliegen. Alle diese Vorteile im Vergleich zum abwartenden Vorgehen schließt jedoch	Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das IQWiG aus seiner Bewertung rigoros aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz oder auf Basis einer fragwürdigen Selektion der Ergebnisse aus. Für den Endpunkt **Metastasen-freies Überleben (MFS)** als primären Endpunkt der Zulassungsstudie liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein sehr großer statistisch signifikanter Vorteil vor. Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt MFS nicht, weil MFS (analog zur Vorgehensweise bei dem Endpunkt PFS) im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine direkt von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird auch der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz vom IQWiG nicht berücksichtigt. Die Beurteilung des IQWiG steht zudem im deutlichen Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde, die von einer unzweifelhaften Relevanz des Endpunktes MFS aus der Patientenperspektive ausgeht: „*All in all, there is no doubt that from a patient perspective, the fact of delaying the onset of metastases represents a value in itself, which may postpone the expected symptomatology associated to the metastatic setting*“ (siehe Assessment report EMA/41918/2019)	Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert, wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch für den Endpunkt **„Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“** liegt nach Angaben des Herstellers im Dossier ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Auch dieser Endpunkt wird vom IQWiG ausgeschlossen. Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt. Im Bereich der Symptomatik (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung) liegen für das Instrument **EORTC QLQ-PR25** bei Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Inkontinenzhilfe statistisch signifikante und klinische relevante Vorteile vor. Diese Vorteile werden vom IQWiG mit der Begründung nicht berücksichtigt, dass der EORTC QLQ-PR25-Fragebogen in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30) eingesetzt werden sollte, der QLQ-C30 jedoch in der Studie nicht verwendet wurde. Der komplette Ausschluss der verfügbaren Ergebnisse zur patienten-berichteten Symptomatik ist jedoch nach Auffassung des vfa damit unverhältnismäßig. Weitere statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile	Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
liegen für den Endpunkt **Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS** (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung) vor. Der Hersteller legt in seinem Dossier Responder-Analysen mit einer Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte vor. Diese in den früheren Verfahren (auch vom G-BA) berücksichtigten Analysen werden vom IQWiG jedoch nicht herangezogen, da die Validierungsstudie von Pickard 2007 als nicht mehr geeignet angesehen wird, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS abzuleiten. Stattdessen wählt das IQWiG nur die Auswertungen unter Verwendung der weit konservativeren Analysemethode der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges‘ g). Der vfa hält die hier vorliegende Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion für nicht akzeptabel (siehe hierzu ausführliche Erläuterungen im folgenden Abschnitt). Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung) liegen für das Instrument **FACT-P** in der Gesamtpunktzahl, für Seelisches Wohlbefinden und für Prostatakarzinom-Subskala statistisch signifikante und klinische relevante Vorteile vor. Diese Vorteile werden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da das Institut mit der Begründung einer höheren Aussagesicherheit lediglich die Analysen zur erstmaligen Verschlechterung, jedoch nicht die Analysen zur bestätigten Verschlechterung für seine Bewertung auswählt. Die selektive Vorgehensweise des IQWiG führt jedoch zum kompletten Ausschluss der vorliegenden Vorteile bei der	Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie PROSPER nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie PROSPER durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PR-25

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebensqualität ist nach Auffassung des vfa unverhältnismäßig. Insgesamt führt die Vorgehensweise des IQWiG zur Ablehnung der **zahlreichen, konsistenten, positiven Effekte** von Enzalutamid und ist nach Auffassung des vfa **weder sachgerecht noch verhältnismäßig**. Diese **zahlreichen positiven Effekte von Enzalutamid sollten daher vom G-BA adäquat berücksichtigt werden**.	erhoben. Dieser Fragebogen ist gemäß den Autoren nur valide in Kombination mit einer Erhebung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30. Dieser wurde jedoch in der Studie nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung des QLQ-PR25 wird die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik damit als nicht geben angesehen. Dies gilt gleichermaßen für die beiden Funktionsskalen des QLQ-PR25. Aus diesem Grund werden die Erg
Vorteile beim Gesundheitszustand nicht berücksichtigt / Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung) zeigen sich nach Angaben des Herstellers statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Enzalutamid. Der Hersteller legt in seinem Dossier Responder-Analysen mit einer Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und ≥ 10 Punkte vor. Die Auswahl des Schwellenwerts für die MID wird mit der Arbeit von Pickard 2007 begründet. Die vom Hersteller gewählte Vorgehensweise entspricht der akzeptierten Verfahrenspraxis in den früheren Bewertungen des IQWiG (z.B. Dossierbewertung A17-64 vom 13.03.2018) und in den aktuellen Beschlüssen des G-BA (z.B. Beschluss zu Bosutinib vom 22.11.2018). Darin wurden die Responsekriterien von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für die Auswertung der EQ-5D VAS (auf Basis der Validierungsstudie von Pickard	Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden, der jedoch vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufes beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des geringen Ausmaßes des Unterschiedes nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2007) als adäquat erachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung weicht das IQWiG von der bisherigen Bewertungspraxis ab. Die zuletzt akzeptierte Validierungsstudie von Pickard 2007 wird nun als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS abzuleiten. Bei seiner Argumentation verweist das IQWIG darauf, dass eine MID in einer Längsschnittstudie zu ermitteln wäre, während die Validierungsstudie von Pickard 2007 ein Querschnittsdesigns (siehe Dossierbewertung A18-33). Die neuen und zur bisherigen Vorgehensweise abweichenden Anforderungen werden laut IQWiG „*von der aktuellen methodischen Diskussion zur Bestimmung einer validen MID unterstrichen*“ Daraus schlussfolgert das IQWiG, dass die Studie von Pickard 2007 „*vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion*“ nicht akzeptiert werden kann. Zusätzlich seien auch die in der Arbeit von Pickard 2007 eingesetzten Anker nicht zur Ableitung einer MID geeignet, da ECOG-PS einer Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine vom Patienten selbst wahrgenommene Einschätzung entspreche. Für diese neue und zur bisherigen Vorgehensweise abweichende Anforderung bringt das IQWiG gar keine Begründung. Der kritische Umgang des IQWiG mit MID-Validierungsstudien reiht sich zudem in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die zuvor bereits akzeptierten Validierungsstudien für Responder-Analysen bei patientenberichteten Endpunkten neuerdings abgelehnt hat	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64, A18-57, A18-68). Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen an die Qualität von Validierungsstudien einen neuen Standard im Sinne des aktuellen Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren geltenden Standards gänzlich abzulösen. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer neuen, noch laufenden „aktuellen methodischen Diskussion“ seien (siehe S. 73 der Nutzenbewertung A18-68). Der neue und anhaltende Charakter dieser Diskussionen ist ein deutliches Indiz, dass ein allgemeiner Konsens zum derzeitigen Zeitpunkt beim Thema noch nicht vorliegt und dass solche Anforderungen deshalb nicht dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugerechnet werden können. Dies zeigt sich auch daran, dass diese vermeintlich neuen Anforderungen nicht klar und abschließend in der vorliegenden Nutzenbewertung formuliert wurden und auch nicht Teil des IQWiG-eigenen Methodenpapiers sind. Zudem sieht der vfa die große Gefahr, dass unbemerkt verschärfte Standards der Bewertung (von Validierungsstudien) vorbei am Diskurs mit Vertretern aus Wissenschaft und Praxis sowie der Betroffenen eingeführt werden sollen. Es ist deshalb zu fordern, dass das IQWiG zunächst die unausgegorenen Erkenntnisse aus der noch laufenden wissenschaftlichen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diskussion einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung zuführt, auf deren Grundlage dann entschieden werden kann, ob ein neuer Standard bei der Bewertung von Validierungsstudien sinnvoll und erforderlich ist. Bis zu diesem Zeitpunkt dürfen geltende Standards nicht einfach über Bord geworfen werden. Denn die Tragweite dieses neuen Vorgehens ist nicht zu unterschätzen. Setzen sich das neue IQWIG-Vorgehen ohne weitere Prüfungen durch, könnten wohlmöglich alle derzeitig sowie zukünftig verwendeten Relevanzschwellen in Frage gestellt werden. Der Nachweis von Vorteilen in der Lebensqualität und Morbidität könnte so der Vergangenheit angehören, da die Verwendung der weit konservativeren Analysemethode der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges‘ g mit Verschiebung der Null-Hypothese) diesen Nachweis vor fast unüberwindbare Hürden stellt, wie sich dies anhand des der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt. Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten End-punkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch aus laufender methodischer Diskussion und stellen aus der Sicht des vfa keinen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung zu verankern.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Datum	22. März 2019
Stellungnahme zu	Enzulatamid
Stellungnahme von	*DGHO, DGU*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist das dritte Verfahren zu diesem Arzneimittel, aber das erste Verfahren in dieser spezifischen Indikation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	**ZVT**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**	**Zusatznutzen**	**Ergebnis-sicherheit**
-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROSPER, eine internationale, multizentrische,

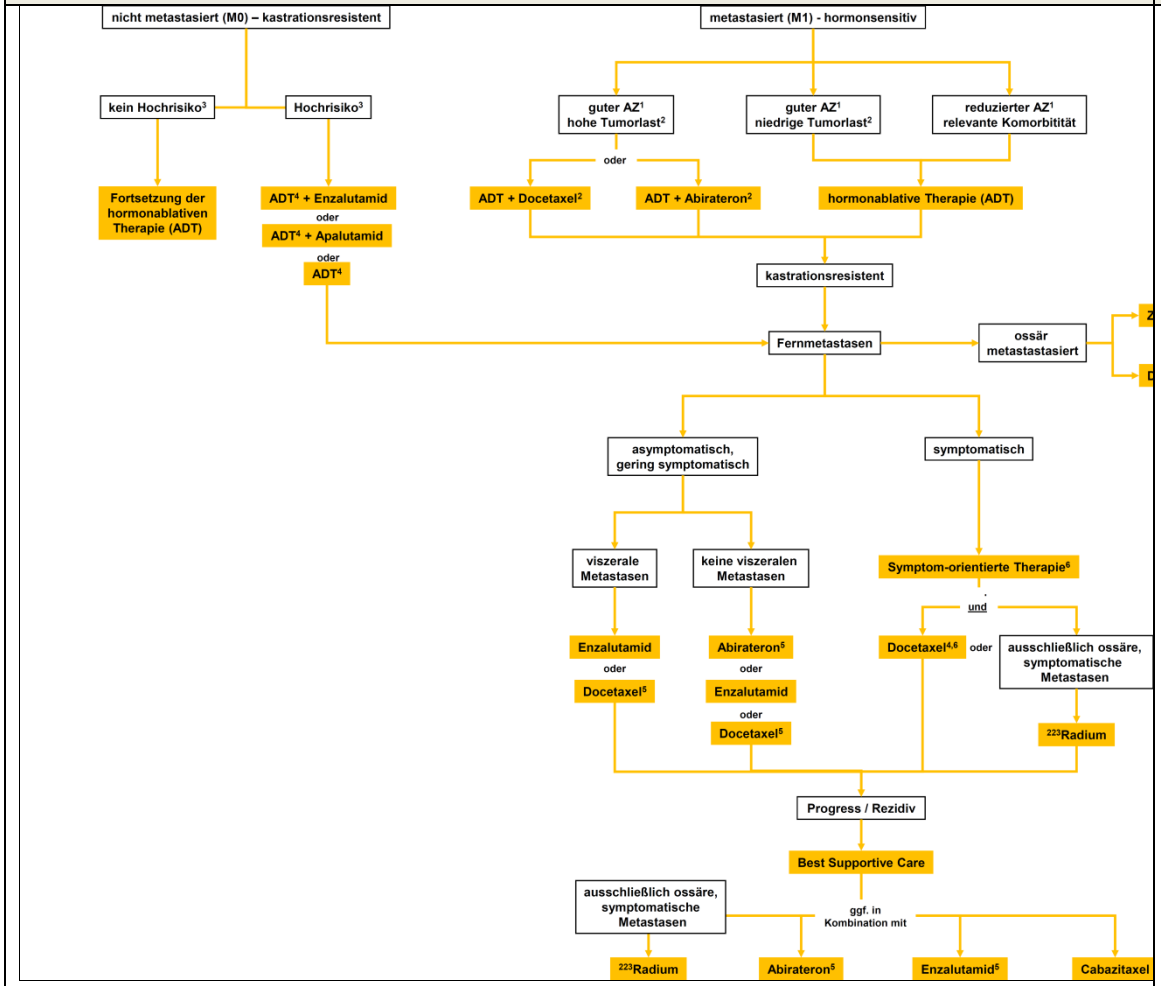
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.401 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. • Enzalutamid + Androgendeprivation (ADT) führt bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und raschem PSA Anstieg gegenüber ADT zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einem Hazard Ratio von 0,29. • Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert. Bei den weiteren Patienten-relevanten Endpunkten wird nur die Zeit bis zum Auftreten von Miktionsbeschwerden verzögert. • Die Rate schwerer, Therapie-assoziierter Nebenwirkungen liegt im ADT/Enzalutamid-Arm bei 31%, im ADT/Placebo-Arm bei 23%. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Enzalutamid in Kombination mit ADT den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). Das metastasenfreie Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens. In der klinischen Entscheidungssituation bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate muss der Wert einer Verlängerung der Zeit bis zum radiologisch nachgewiesenen Progress gegen die Belastung einer Dauertherapie mit Enzalutamid individuell abgewogen werden. Durch sensitivere bildgebende Verfahren kann die Zahl der Patienten mit PSA-Rezidiv ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen sinken.	
2. Einleitung Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1, 2, 3]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
allem ossärer Metastasierung. In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität. Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) oder mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination der beiden Therapieverfahren bezeichnet.	
3. Stand des Wissens Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt. ***Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)***	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[1] ECOG 0-1, in die Studien zu Abirateron wurden auch Patienten im Status ECOG 2 aufgenommen; der Anteil von Patienten <70 Jahren war in den Studien zu Docetaxel und Abirateron vergleichsweise niedrig, als relevante Komorbidität gelten weitere Erkrankungen, die die Lebenserwartung signifikant verkürzen; [2] hohe Tumorlast bei Docetaxel: viszerale Metastasen oder ≥4 Knochenmetastasen mit ≥1 Knochenmetastase außerhalb von Becken und Wirbelsäule; hohe Tumorlast bei Abirateron: Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei Risikofaktoren: Gleason-Score von ≥ 8, mindestens 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; Vorliegen von messbaren viszeralen Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall) [3] Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤10 Monate; [4] die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert [5] dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen [6] symptomatisch: in die Studien zur Wirksamkeit von Docetaxel wurden auch Patienten mit einem PSA Anstieg in drei konsekutiven Messungen aufgenommen Zur Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [4]: - Therapie mit einem GnRH Agonisten, einem GnRH Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und - PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und - PSA-Wert ≥2 ng/ml oder - des radiologischer Progress und - Testosteronspiegel <50 ng/ml. In den Fokus ist in den letzten Jahren die Gruppe der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf der Basis eines PSA-Anstiegs, aber ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen gerückt. Diese Patientengruppe ist heterogen.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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

Frühere Studien hatten sich auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konzentriert, aber ihre Ziele nicht oder nicht in ausreichendem Maße erreicht.

Drei aktuelle Studien haben die Wirkung von nichtsteroidalen Antiandrogenen auf den bildgebenden Nachweis von Mestastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko in der Enzalutamid-Studie war definiert als eine PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate.

Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N[1]	MFÜ[2] (HR[3])	ÜLZ[4] (HR[3])
PROSPER **Hussain, 2017 [5], Dossier**	**kastrationsresistent , M0** **PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate**	**ADT[5]**	**ADT + Enzalutamid**	**1401**	**14,7 vs 36,6[6]** **0,29[7]** **p < 0,001**	**n.e.[8] vs n.e.** **0,83** **p = 0,1344**
SPARTAN **Smith, 2018 [6]**	**kastrationsresistent , M0** **PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate**	**ADT[5]**	**ADT + Apalutamid**	**1207**	**16,2 vs 40,5** **0,28[7]** **p < 0,001**	**39,0 vs n.e.** **0,70** **p = 0,07**
ARAMIS	**kastrationsresistent ,**	**ADT[5]**	**ADT +**	**1509**	**18,4 vs 40,4**	**n.e. vs n.e.**

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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

Fizazi, 2018 [7]	**M0** **PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate**		**Darolutamid**		**0,41[7]** **p < 0,001**	**0,71** **p = 0,045**

[1] N - Anzahl Patienten; [2] MFÜ – Überleben ohne bildgebend nachgewiesene Metastasen, in Monaten; [3] HR - Hazard Ratio; [4] ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; [5] ADT – Androgendeprivation; [6] **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; ; [7] **Hazard Ratio für Neue Therapie**; [8] n.v. – nicht verfügbar, [9] n.e. nicht erreicht; [10] radiologisches progressionsfreies Überleben;

Diese Daten haben zur Zulassung von Enzalutamid in der neuen Indikation geführt, im Juli 2018 durch die FDA und im Oktober 2018 durch die EMA.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 (ZVT)** Der G-BA hat ein beobachtendes Verhalten unter Fortsetzung der Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Leitlinien [2, 3, 4].	
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROSPER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Der letzte Datenschnitt erfolgte am 31. 5. 2018. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].	
	4. 3. Endpunkte **4. 3. 1. Überlebenszeit** Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von PROSPER. Der Median der Überlebenszeit war in beiden Studienarmen zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nicht erreicht. Es	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
	zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Die Daten zur Postprogressionstherapie zeigen ein deutliches Ungleichgewicht. Der relative Anteil von Patienten, die eine Folgetherapie bei Progression erhielten, lag im Placebo-Arm mehr als doppelt so hoch als im Enzalutamid-Arm (**26,7** vs **55,5**). Der Unterschied ist vor allem auf die höhere Zahl der progredienten Erkrankungen im Placebo-Arm zurückzuführen, kann aber die Analyse der Mortalität langfristig beeinflussen.	
	4. 3. 2. Morbidität **4. 3. 2. 1. Metastasenfreies Überleben** Das radiologisch erfasste, metastasenfreie Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Enzalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfreien Überlebenszeit von **36,6** vs **14,7** Monaten, Hazard Ratio 0,29. **4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen** Die PSA Ansprechrate (Abnahme ≥50%) lag im Enzalutamid-Arm bei **76,3**% versus **2,4**% im Placebo-Arm, p<0,0001. Bei einer höheren Schwelle (Abnahme ≥90%) lag die PSA-Ansprechrate im Enzalutamid-Arm bei **55,9**% versus **0,4**% im Placebo-Arm, p<0,0001.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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 - Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen EORTC QLQ-PR25 und FACT-P erhoben. Die Rücklaufquoten waren hoch. - Es zeigten sich wenige Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Veränderungen zugunsten von Enzalutamid fanden sich bei der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Miktionsbeschwerden, zuungunsten von Enzalutamid bei den Nebenwirkungen der Antihormontherapie. - Ein positiver Einfluss von Enzalutamid auf Metastasen-assoziierte Symptome wie Schmerzen, Fatigue, o.ä. fand sich nicht.	
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Enzalutamid-Arm bei 31%, im ADT/Placebo-Arm bei 23%. Häufiger unter Enzalutamid wurden Hypertonie (5%), kardiovaskuläre Ereignisse (4%) und Fatigue (3%) beobachtet. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Enzalutamid-Arm bei **10,6**% versus **7,0**% im Placebo-Arm.	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie. Daten zum Patient-Reported-Outcome werden aufgrund methodischer Bedenken nicht vollständig berücksichtigt. Der Endpunkt „metastasenfreies Überleben“ gehört zur Endpunkt-Kategorie „Morbidität“. Hier hat das IQWiG weiterhin keine angemessene Methodik für eine indikationsbezogene Bewertung der zahlreichen, von den Zulassungsbehörden und den Ethikkommissionen akzeptierten Endpunkten. Die Bewertung des primären Endpunktes der Zulassungsstudie „metastasenfreies Überleben“ fehlt im IQWiG-Bericht.	
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Abemaciclib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8, 9]. Enzalutamid beim nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom: 3	

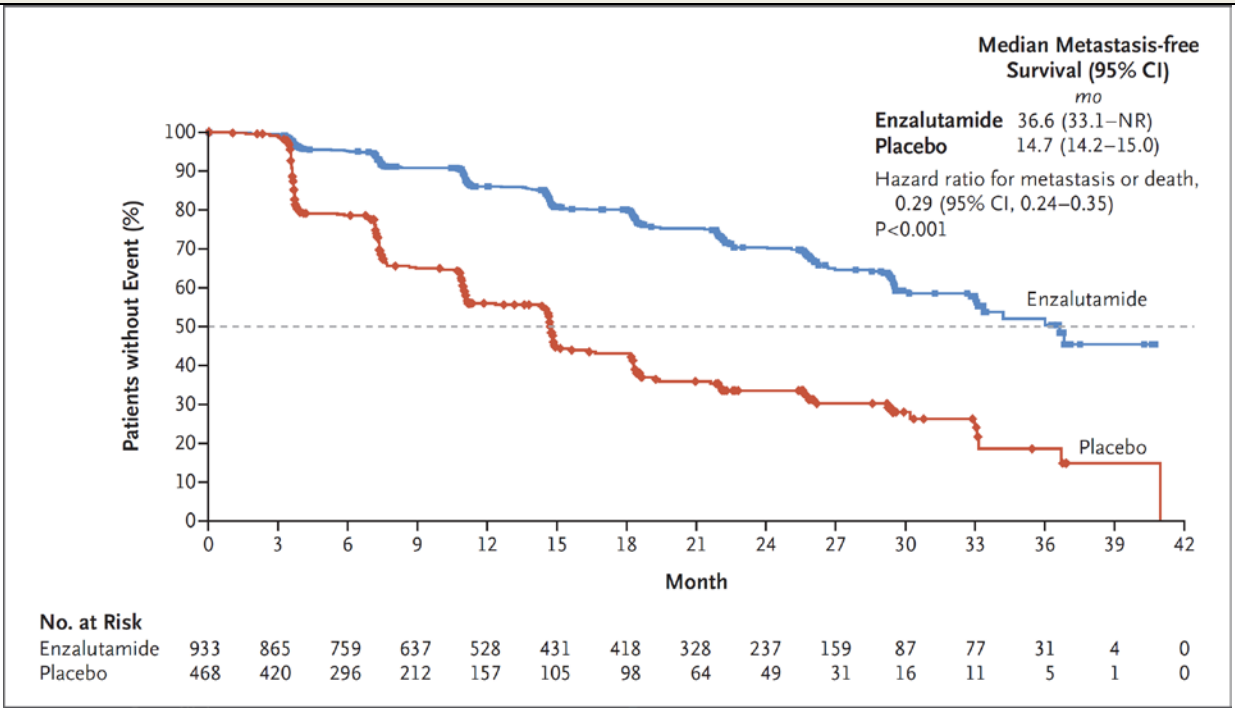
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Die Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom hat sich in den letzten 8 Jahren grundlegend gewandelt. In Ergänzung zur Androgendeprivation wurden für das hormonsensitive, metastasierte Stadium Abirateron und Docetaxel eingeführt, für das kastrationsresistente Stadium Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223. Alle neu zugelassenen Arzneimittel führen in den verschiedenen Krankheitsstadien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Prostatakarzinom-Patienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronen Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lange protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [10, 11] - kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress - Gleason Score ≥8 - Basis PSA-Wert >2 ng/ml - PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate. Mit den Verfahren zu den beiden nichtsteroidalen Antiandrogenen Enzalutamid und zu Apalutamid beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird formal eine neue Indikation geschaffen, das Zulassungsverfahren für Darolutamid wurde gerade bei der EMA eingeleitet. Als Parameter für ein hohes Progressionsrisiko wurde in allen drei Zulassungsstudien eine PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate gewählt. Enzalutamid verzögert die Zeit bis zum Auftreten bildgebend diagnostizierter Metastasen im Median um 22 Monate, Hazard Ratio 0,29. Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht verlängert. Der Einfluss auf	Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
	krankheitsassoziierte Symptome ist gering. Enzalutamid wird gut toleriert. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen ist mit 10,6% niedrig. Die entscheidende Frage in diesem Verfahren ist die Bewertung des Endpunktes „metastasenfreies Überleben“. Dieser Endpunkt ist neu für ein Arzneimittel in der Onkologie. Er entsteht aus der besonderen Situation beim Prostatakarzinom, bei dem mit dem PSA-Wert ein sensitiver Laborparameter zur Überwachung zur Verfügung steht. Bei vielen Patienten steigt der PSA-Wert an, ohne dass bildgebend bereits Metastasen lokalisiert werden können. Die Studie fragt also, ob der durch den PSA-Anstieg bereits dokumentierte Progress bis zur nächsten Krankheitsstufe eines bildgebenden Progresses durch die Therapie mit Enzalutamid verzögert werden kann. Die Antwort ist in Abbildung 2 illustriert. ***Abbildung 2: Enzalutamid beim nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom***	kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
	 Der Kurvenverlauf ist charakteristisch für das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit nicht kurativ behandelbarem Malignom. Beide Kurven erreichen kein Plateau, der Krankheitsprogress wird	Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
	durch Enzalutamid deutlich verlangsamt. Die Abbildung soll auch deutlich machen, dass das metastasenfreie Überleben eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens ist. Für diesen Morbiditätsparameter fehlt dem Bericht-erstattenden IQWiG weiterhin eine angemessene Methodik. Die Zulassungsbehörden akzeptieren das progressionsfreie, und jetzt auch das metastasenfreie Überleben als Endpunkt. Ein grundlegendes Problem in der Verwendung von bildgebender Diagnostik oder Laboranalysen als Endpunkt einer klinischen Studie ist der Bezug zur klinischen Symptomatik. Die Frage „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ ist die plakative Verkürzung einer umfangreichen und profunden Diskussion. Die empirische Aussage „Krankheitsprogress belastet den Patienten“ ist wissenschaftlich nicht belegt [12, 13]. Wenn gleichzeitig mit der Besserung des Laborparameters oder der bildgebenden Diagnostik eine Besserung der klinischen Symptomatik eintritt, ist der Bezug eindeutig und zeigt die direkte klinische Relevanz von Parametern wie Remissionsrate oder progressionsfreiem Überleben. - In der klinischen Entscheidungssituation stellt sich die Frage nach dem Wert von Enzalutamid bei Patienten mit nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer PSA-Verdopplungszeit $\leq$10 Monate individuell.	unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert, wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann. Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

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)
		Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: http://www.gekid.de
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Bokemeyer C et al., Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html
4. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al.: EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 71:630-642, 2017. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
5. Hussain MR, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 378:2465-2474, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 378:1408-1418, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
7. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019, Feb 14. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310
10. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 281:1591-1597, 1999. DOI: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151
11. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al.: Natural history of rising serum prostate specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 23: 2918-2925, 2005. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.529
12. Gutman SI, Piper M, Grant et al.: Progression-free survival: What does it mean for psychological well-being or quality of life. Methods Research Report. AHRQ publication 13-EHC074-EF. 2013. PMID: 23678517
13. Kovic B, Jin X, Kennedy SA et al.: Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. JAMA Intern Med 178:1586-1596, 2018. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.4710

5.6 Stellungnahme Dr. med. Wolfgang Hölzer

Datum	22. März.2019
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi™
Stellungnahme von	*Dr. med. Wolfgang Hölzer*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Wolfgang Hölzer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht sowohl das Metastasen-freie Überleben als auch die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie nicht als Patienten-relevanten Endpunkt an. Dies deckt sich nicht mit den Erfahrungen aus der täglichen Praxis in der Behandlung von Prostatakarzinompatienten. Die Beherrschung der lokalen Symptomatik (Blasenentleerungsstörungen, Darminfiltration, Harnstauung der Nieren), die in verschiedenen Fällen auch der Auslöser für die Diagnosestellung Prostatakarzinom ist, steht ebenfalls bei der primären Hormonablation im Vordergrund. Bei einer nicht metastasierten Erkrankung mit Übergang in das kastrationsresistente Stadium ist der erneute lokale Progress, also ist die Beherrschung dieser lokalen Problematik das erste Therapieziel. Ebenso Patienten-relevant wie die Beherrschung der lokalen Problematik ist das Herauszögern der Metastasenbildung sowie die Verzögerung des Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie. Wie bereits der Erkrankungsprogress mit dem Übergang ins kastrationsresistente Stadium stellt auch das Auftreten von Metastasen für den Patienten einen dramatischen Einschnitt in der Lebens- (und Behandlungs-)Situation dar. Die Prognose verschlechtert sich erheblich, der psychische Leidensdruck nimmt immens zu. Der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ist wiederum mit erheblichen Belastungen und behandlunsgsbedingten Risiken insbesondere für alleinstehende Patienten verbunden, so dass	Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden

Stellungnehmer: Dr. med. Wolfgang Hölzer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
das Herauszögern einer zytotoxischen Therapie eine hohe Relevanz für Patienten hat. Die S3 Leitlinie zum Prostatakarzinom gibt an, dass „neben dieser objektiven Toxizität […] die subjektive Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle“ [spielt] (1). Die objektive Toxizität spiegelt sich im Nebenwirkungsspektrum einer Chemotherapie wider. Die subjektive Belastung des Patienten resultiert aus der subjektiven Wahrnehmung der Nebenwirkungen, dem Fatigue-Syndrom, der psychischen Belastung durch die Erkrankung selbst und der Behandlungssituation. Häufig genug bedeutet das für den Betroffenen, aus dem gewohnten Alltag und Leben herausgerissen zu werden. Eindeutig hat sich hierzu kürzlich auch die Deutsche Gesellschaft für Urologie geäußert. So heißt es dort: ‚*Entscheidend sei die Betrachtung des Parameters der Entwicklung einer metastasierten Erkrankung, denn diese bedeute Therapie, Nebenwirkungen sowie menschliches Leid…‘ (2).* Die Einordnung des Endpunktes ‚Metastasen-freies Überleben‘ oder der ‚Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie‘ als nicht patienten-relevant deutet auf eine sehr bedenkliche Entfernung dieses AMONG Verfahrens von der klinischen Realität der betroffenen Patienten und den täglichen Erfahrungen der behandelnden Ärzte hin.	Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert, wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann. Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit

Stellungnehmer: Dr. med. Wolfgang Hölzer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein. Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der

Stellungnehmer: Dr. med. Wolfgang Hölzer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie PROSPER nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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)

Literaturverzeichnis

1) Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübben, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0 – April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 04.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf [Zugriff: 19.03.2019]. 2018
a.
2) Wahlers, B. C., Glimm, S. M. Nach dem G-BA Beschluss: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. begrüßt neue Nutzenbewertung für PSA-Test [online]. Stand: 26.02.2019. URL: https://www.urologenportal.de/pressebereich/pressemitteilungen/presse-aktuell/nach-dem-g-ba-beschluss-deutsche-gesellschaft-fuer-urologie-ev-begruesst-neue-nutzenbewertung-fuer-psa-test-22012019.html [Zugriff: 19.03.2019]. 201

5.7 Stellungnahme Janssen Cilag

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berechtigung zur Stellungnahme Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 1. März 2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi®) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Janssen ist Zulassungsinhaber von Apalutamid (Erleada®), einem oral verabreichten, selektiven Inhibitor des Androgenrezeptors (AR) indiziert für die Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (HRM0CRPC). Die Zulassung für den Europäischen Wirtschaftsraum durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) für die zuvor genannte Indikation wurde am 14. Januar 2019 erteilt. Aktuell läuft eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apalutamid in der Indikation HRM0CRPC. Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen. **Hintergrund zum Erkrankungsstadium** Das Erkrankungsstadium des Hochrisiko-, nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie mit entsprechender Zulassung	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
versagt hat. In diesem Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen – als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität – und die Unterbindung von erkrankungsbedingten Symptomen und symptomatischen Komplikationen die wesentlichen Behandlungsziele. Damit einher geht die Zielsetzung der Therapie des Erhalts eines stabilen Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Bewertung des Zusatznutzens von innovativen Therapien zur Behandlung des Hochrisiko-, nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms sollte daher insbesondere auf patientenrelevanten Endpunkten beruhen, die Aussagen über den Effekt eines neuen Therapieregimes auf die Beeinflussung dieser Behandlungsziele ermöglichen. Daher nimmt Janssen zu den folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiGs Stellung: **Patientenrelevanz des Endpunkts metastasenfreies Überleben (MFS) sowie Eignung als validierter Surrogatendpunkt** • Das IQWiG sieht für den Endpunkt MFS keine eigenständige Patientenrelevanz und schließt deshalb die vorgelegten Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung ein. Weiterhin kritisiert das Institut das Fehlen geeigneter Nachweise für die Validität von MFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS). Ungeachtet der Einschätzung des IQWiG hinsichtlich einer fehlenden eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunkts MFS zeigt Janssen mit Verweis auf eine in der laufenden Nutzenbewertung zum Wirkstoff Apalutamid eingereichten Validierungsstudie, dass der Endpunkt MFS in der zu	Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden. Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertenden Indikation als validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben in die Nutzenbewertung einzuschließen ist. **Nichtakzeptanz von Ereigniszeitanalysen zum Endpunkt EQ-5D (VAS) zur Verschlechterung um eine Minimal Clinically Important Difference (MCID) von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte** • Das IQWiG schließt den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D (VAS) in die Nutzenbewertung ein. Allerdings werden die vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Ereigniszeitanalysen bis zum Auftreten einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Janssen legt dar, warum die klinisch bedeutsamen Veränderungen in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden sollten. **Nichtberücksichtigung der Subskalen des Endpunkts FACT-P zur Zusatznutzenableitung** • Das IQWiG schließt in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität den Endpunkt FACT-P Gesamtscore ein. Bei der Bewertung wird angemerkt, dass die einzelnen Subskalen lediglich ergänzend dargestellt und dementsprechend nicht unmittelbar zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Janssen unterstützt die Einschätzung des Instituts,	Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert, wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann. Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfreie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den FACT-P Gesamtscore in der gegenständlichen Indikation als valides, patientenrelevantes Instrument zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anzuerkennen. Abweichend von der Einschätzung des Instituts legt Janssen darüber hinaus dar, warum auch die einzelnen Subskalen des Messinstruments für die Bewertung des Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität heranzuziehen sind.	Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Aus der darüber hinaus im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Argumentation hinsichtlich der Fragestellung, ob das MFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

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)
S. 39 Z. 1-4 […] Z. 6 […] Z. 18-22	***Zitat aus der Nutzenbewertung:*** „Der pU führt verschiedene Gründe auf, warum der Endpunkt MFS aus seiner Sicht von hoher Patientenrelevanz sei. So würde die Metastasierung eine rasche und signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine deutlich reduzierte Lebenserwartung bedeuten. […] Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. […] *MFS als Surrogat für Gesamtüberleben* Der pU gibt außerdem an, dass das MFS als Surrogat für Gesamtüberleben validiert sei. Er verweist dafür auf eine Publikation von Xie 2017 [6]. Diese Publikation ist jedoch nicht geeignet, die Validität des Surrogats für die vorliegende Indikation zu belegen (für eine ausführlich Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.9.4).“	
S. 49 Z. 25-36	**2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten** **Zusammenfassung** „Die Metaanalyse von Xie 2017 [6] ist nicht geeignet, die	

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)
	Validität von MFS als Surrogat für Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC abzuleiten. Grundlegend hierfür ist, dass die untersuchte Indikation und somit auch die dazugehörige Therapie nicht hinreichend mit der Indikation und Therapie innerhalb der Studie PROSPER zu vergleichen ist. Während sich die Patienten der Validierungsstudie in der adjuvanten Therapiesituation befinden, werden Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC rein palliativ behandelt. Des Weiteren gibt es durch die Zulassung neuer Wirkstoffe Fortschritte in der Behandlung des metastasierten CRPC, welche in den eingeschlossenen Studien von Xie 2017 [6] nicht abgebildet werden. Darüber hinaus ist die unklare Studienauswahl der Autoren kritisch zu sehen. Nur knapp ein Drittel der potenziell relevanten Studien gingen in die Analysen ein, ein vollständiger Studienpool ist damit nicht sichergestellt." ***Anmerkung:*** Es ist grundsätzlich festzuhalten, dass der Übergang von einem nicht-metastasierten zu einem metastasierten Erkrankungsstadium in der Indikation Prostatakarzinom eine entscheidende Zäsur im Erkrankungsverlauf markiert. Patienten erfahren mit dem Zeitpunkt der Entwicklung von Fernmetastasen eine Eskalation der Erkrankung, die mit einer signifikant verschlechterten Prognose	

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)
	einhergeht. Die bei metastasierten Prostatakarzinompatienten deutlich verkürzte Lebenserwartung bedingt dabei eine für die Betroffenen belastende Auseinandersetzung mit dem absehbaren eigenen Tod. Der Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS) als ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben (OS) kann diesen Zusammenhang zwischen dem erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen und einer deutlich verkürzten Lebenserwartung demonstrieren. Xie et al. zeigen in einer kürzlich veröffentlichten Studie, dass MFS im lokal begrenzten Stadium des Prostatakarzinoms ein starkes Surrogat für OS darstellt (1). Die Autoren verwenden dabei einen zur Surrogatvalidierung anerkannten und vom IQWiG empfohlenen metaanalytischen Ansatz (2). Diese Validierungsstudie wird auch in der vorliegenden Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogen, um in der gegenständlichen Nutzenbewertung den Endpunkt MFS als valides Surrogat für OS zu stützen. Das IQWiG kritisiert die Eignung der vorgelegten Studie von Xie et al. zur Zusatznutzenbewertung in mehreren Punkten. Als eine Einschränkung sieht das Institut dabei die eingeschlossene Studienpopulation, welche ausschließlich die adjuvante Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom abbilde. Es wird angemerkt, dass sich die Patienten in der zu bewertenden Indikation in einer palliativen Therapiesituation befinden und in	

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)
	dieser andere Therapieoptionen zum Einsatz kommen. Ein weiterer Kritikpunkt bezieht sich auf den in der Meta-Analyse von Xie et al. berücksichtigten Beobachtungszeitraum (bis 2011). Dies stellt aus Sicht des IQWiG insofern eine Limitation dar, da sich in den letzten Jahren die Therapieoptionen für die betrachtete Patientenpopulation gewandelt haben und diese daher nicht mehr durch die vorgelegte Surrogatvalidierung abgedeckt seien. Janssen folgt weitgehend der Kritik des IQWiG bezüglich der direkten Übertragbarkeit der Ergebnisse von Xie et al., unterstreicht jedoch zugleich mit Verweis auf die mit dem Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V für den Wirkstoff Apalutamid eingereichten Surrogatvalidierung, dass der Endpunkt MFS auch im HRM0CRPC Erkrankungsstadium ein validiertes Surrogat für OS darstellt (3). In dieser im Nutzendossier zu Apalutamid unter Kapitel 4.5.4 vorgelegten Surrogatvalidierung wird entsprechend den Empfehlungen von Schürmann et al. (4) auf Grundlage von aggregierten Daten ein Surrogate-Threshold-Effect (STE) abgeleitet. Das STE Konzept wird im „IQWiG Rapid Report A10-05 Surrogatendpunkte in der Onkologie“ (5) als geeignete Methode genannt. Durch die vorgelegte Surrogatvalidierung werden aus Sicht von Janssen die wesentlichen, in der vorliegenden Nutzenbewertung vorgebrachten, Kritikpunkte und Limitationen der Arbeit von Xie et al. adäquat adressiert. Die Datengrundlage für die von Janssen vorgelegte	

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)
	Surrogatvalidierung bildet eine aktuelle (Suchzeitpunkt: 10.01.2019) systematische Literaturrecherche (inkl. Studienregistersuche), welche alle Studien mit Patienten im Stadium nicht-metastasiertes Prostatakarzinom einschließt, wobei in mindestens einem Behandlungsarm der eingeschlossenen Studien ADT verabreicht werden musste. Durch dieses Vorgehen wird sichergestellt, dass der identifizierte Studienpool sowohl Publikationen nach 2011 berücksichtigt als auch den aktuellen Stand der Therapieoptionen abbildet. Der Studienpool basiert auf 18 RCTs mit insgesamt 15.497 Patienten. Im Rahmen der Validierungsstudie wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um potentieller Heterogenität Rechnung zu tragen. Als mögliche Quellen der Heterogenität wurden u. a. die klinische Phase (kastrationsresistent ja/nein), verschiedene Behandlungsregime (z. B. keine Langzeit ADT vs. Langzeit ADT in einem Arm vs. Langzeit ADT in beiden Armen) sowie das Jahr der Publikation untersucht. Das Ergebnis verdeutlicht, dass MFS als alleiniger Moderator bereits die komplette Heterogenität in den Daten erklärt. Basierend auf diesem Modell wird dann ein STE von 0.97 abgeleitet. Dieser STE kann für die Abschätzung benutzt werden, ob in einer Studie mit Ergebnissen zum MFS auch mit signifikanten Ergebnissen im OS gerechnet werden kann: Dies ist mit großer Sicherheit dann der Fall, wenn die obere Grenze des 95%-KI des MFS unterhalb des berechneten STE liegt (5). Diese Konstellation liegt im Fall der	

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)
	PROSPER Studie vor. ***Vorgeschlagene Änderung:*** Basierend auf der von Janssen für das Nutzenbewertungsverfahren von Apalutamid angefertigten und nochmals in dieser Stellungnahme vorgelegten Surrogatvalidierung sollte der Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS) als validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit HRM0CRPC angesehen werden. Da die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls des MFS HR in der PROSPER Studie unterhalb des berechneten STE liegt, kann der Endpunkt MFS in der gegenständlichen Indikation für die Ableitung eines Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Mortalität herangezogen werden.	
S. 42 Z. 17-23	***Zitat aus der Nutzenbewertung:*** „Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS ist patientenrelevant. Der pU legt Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten vor. Der pU bezieht sich zur Validität dieses kleinsten relevanten Unterschieds (MID) auf Pickard 2007 [8]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet um die	Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden, der jedoch vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufes beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des geringen Ausmaßes des Unterschiedes nicht zur Ableitung eines

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)
	Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen. Eine tiefergehende Diskussion zur Validität dieses Responsekriterium ist in der Nutzenbewertung A18-33 [9] zu finden. In der vorliegenden Bewertung werden deswegen die Mittelwertdifferenzen der EQ-5D VAS herangezogen." ***Anmerkung:*** Das Messinstrument EQ-5D an sich ist ein weitverbreitetes, valides, generisches Instrument zur Messung des Gesundheitsstatus. Das IQWiG kritisiert in der vorliegenden Nutzenbewertung die vom pharmazeutischen Unternehmen dargestellten Ereigniszeitanalysen bis zum Auftreten einer Verschlechterung um eine MCID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte als für eine Zusatznutzenableitung ungeeignet und begründet dies durch Kritik an der zugrundeliegenden Validierungsstudie von Pickard et al. (6). Anstelle der vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Ereigniszeitanalysen zieht das IQWIG MMRM-Analysen zur Bewertung des Zusatznutzens heran. In diesem Zusammenhang ist zunächst grundsätzlich festzuhalten, dass die aufgeführten MCIDs in zahlreichen Publikationen sowie Nutzenbewertungsverfahren etabliert sind. Janssen verfolgt mit großem Interesse die in jüngster Vergangenheit durch das IQWiG intensivierte wissenschaftliche Diskussion über die Validität der zur	Zusatznutzens herangezogen wird.

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)
	Ableitung von MCIDs für das Instrument EQ-5D VAS herangezogenen Studien. Janssen ist der Auffassung, dass es sich hierbei um eine laufende und insbesondere bezüglich der Implikationen auf die Nutzenbewertung noch nicht abgeschlossene Diskussion handelt. Janssen vertritt deshalb die Position, dass klinisch bedeutsame Veränderungen in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um eine MCID von mindestens 7 bzw. 10 Punkte bei der Ableitung eines Zusatznutzens Berücksichtigung finden sollte. Diese Einschätzung wurde in früheren Bewertungen auch vom IQWiG (7) und G-BA (8) gleichermaßen geteilt: So stellt der G-BA im Beschluss zu dem vom IQWiG als Referenz zur Diskussion der Validität der zugrundeliegenden MCID herangezogenen Nutzenbewertung A18-33 (Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase) fest, dass Ereigniszeitanalysen auf Basis einer MCID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und zieht, im Einklang mit vorherigen Beschlüssen, die Analysen basierend auf MCID von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte zur Beurteilung des Zusatznutzens heran (8). ***<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>***	

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)
	Aufgrund der noch andauernden wissenschaftlichen Diskussion über die Validität der zur Ableitung von MCIDs für das Instrument EQ-5D VAS herangezogenen Studien und unter Gesichtspunkten der Verfahrenskonsistenz sollten die vorliegenden Ereigniszeitanalysen mit den MCIDs von mindestens 7 und 10 Punkten zur Ableitung eines Zusatznutzens für den Gesundheitszustand herangezogen werden.	
S. 43 Z. 14-24	***Zitat aus der Nutzenbewertung:*** „Der pU legt neben Analysen des FACT-P-Gesamtscores Daten zu den 5 Subskalen und den FACT-G vor. Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von Ereigniszeitanalysen bis zur bestätigten Verschlechterung um jeweils skalenspezifische Responsekriterien ab. Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Die mittels FACT-P gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als patientenrelevant angesehen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch ausschließlich der FACT-P-Gesamtscore für die Ableitung eines Zusatznutzen verwendet, da dieser die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet. Für die Auswertung des FACT-P-Gesamtscores wird die Verschlechterung um das Responsekriterium von mindestens 10 Punkte (MID)	In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-P Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

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)
	betrachtet. Diese MID war in der vorliegenden Studie präspezifiziert und stellt zudem ein validiertes Responsekriterium dar [11]. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden ergänzend dargestellt.“ ***Anmerkung:*** Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Enzalutamid legt der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt FACT-P Daten zum Gesamtscore sowie zu den einzelnen Subskalen Physical Well Being (PWB), Social/ Family Well Being (SFWB), Emotional Well Being (EWB), Functional Well Being (FWB) und Prostate Cancer Subscale (PCS) vor. Die Subskalen PWB, SFWB, EWB und FWB sind Bestandteil des FACT-G, einem validierten, patientenberichteten, generischen Instrument zur Messung der Lebensqualität von Patenten, welche eine Krebstherapie erfahren. Die 27 Items des Fragebogens FACT-G werden unterteilt in die zuvor genannten Subskalen PWB, SFWB, WEB und FWB. Dieser Fragebogen bzw. seine Subskalen sind demnach geeignet, bei zahlreichen Krebserkrankungen die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. (9) Der FACT-P ist eine validierte Erweiterung des FACT-G, welche mit diesem korreliert. Dabei handelt es sich um 12 Prostatakarzinom-spezifische Items, genannt Prostate Cancer	

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)
	Subscale (PCS), zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten. (9, 10) Im Dossier zur vorliegenden Nutzenbewertung werden Ereigniszeitanalysen für die Verschlechterung des FACT-P mittels unterschiedlicher klinischer Relevanzschwellen (MCID) durchgeführt. Für den FACT-P Gesamtscore wird eine MCID von 10 Punkten verwendet. Für die Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS wird jeweils eine MCID von 3 Punkten verwendet. Für die Herleitung des Zusatznutzens schließt das IQWiG lediglich die Ereigniszeitanalyse für den FACT-P Gesamtscore ein und berücksichtigt die Subskalen nur unterstützend, mit der Begründung, dass die Subskalen Teil der Auswertung des FACT-P Gesamtscores sind. Ähnlich wie die Morbidität aus verschiedenen Symptomen bestehen kann, umfasst das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch verschiedene Domänen, die in den Subskalen abgebildet werden. Hervorzuheben ist, dass insbesondere die prostatakarzinomspezifische Subskala für diese Indikation spezifische Symptome einschließt, die einen umfassenden Überblick über die Morbidität des Patienten geben. Neben dem Gesamtscore wäre eine Berücksichtigung der PCS in der Endpunktkategorie Morbidität daher gerechtfertigt. Darüber hinaus stellen auch die einzelnen Subskalen des FACT-G wichtige Domänen im Rahmen der gesundheitsbezogenen	

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)
	Lebensqualität dar. Jede einzelne Domäne kann als patientenrelevant und valide im Hinblick seiner Aussagekraft zu einem Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen werden. ***Vorgeschlagene Änderung:*** Neben dem FACT-P Gesamtscore sollten auch die einzelnen Subskalen des FACT-G und die PCS zur Herleitung des Zusatznutzen herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. *Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer*. J Clin Oncol. 2017;35(27):3097-104.
2. IQWiG. *Allgemeine Methoden - Version 5.0. Stand: 10.07.2017* 2017 [6.09.2018]. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
3. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Apalutamid (Erleada®). Modul 4 A. Stand: 18.01.2019*. 2019.
4. Schürmann C, Sieben W. *Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches*. Stat Med. 2016;35(7):1049-62.
5. IQWiG. *Rapid Report "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie". IQWiG-Bericht Nr. 80. Interne Auftragsnummer: A10-05* 2011 [6.09.2018]. https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
6. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
7. IQWiG. *Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-33, Stand: 29.08.2018* 2018 [14.03.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf.
8. 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 – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). 22. November 2018* 2018 [14.02.2019]. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.
9. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
10. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument*. Urology. 1997;50(6):920-8.
11. Cella D, Hahn EA, Dineen K. *Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening*. Qual Life Res. 2002;11(3):207-21.
12. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. *Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Value Health. 2009;12(1):124-9.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Enzalutamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2019
von 10.0 Uhr bis 11.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Angemeldete Teilnehmerinnender Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Dr. Groß-Langenhoff
Herr Dr. Michailov
Herr Prof. Dr. Ruof
Frau Dr. Röseler

Angemeldete Teilnehmerder Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Scherrer
Frau Dr. Ziegler

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

Herr Frosien
Herr Orel

Angemeldeter Teilnehmer aus einer **Uroonkologischen Praxis:**

Herr Dr. Hölzer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA im frühen Nutzenbewertungsverfahren Enzalutamid zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, dann Herr Dr. Hölzer als Einzelexperte, Janssen-Cilag GmbH, Roche Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und bitte Sie zugleich, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen, entsendende Institution oder Fachgesellschaft zu nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Astellas, müssten Herr Dr. Groß-Langenhoff, Herr Dr. Michailov, Herr Ruof und Frau Dr. Röseler da sein – ja. Dann habe ich Herrn Professor Wörmann für die DGHO gesehen. Anwesend sein müssten ferner Herr Professor Grimm für die Deutsche Gesellschaft für Urologie – ja –, Herr Dr. Hölzer als Einzelsachverständiger – ja –, Herr Frosien und Herr Orel für Janssen – ja –, dann Herr Scherrer und Frau Dr. Ziegler für Roche – ja – sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. Sind alle aufgerufen? – Ich glaube ja. Dann begrüße ich Sie nochmals ganz herzlich.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, einleitend zu dem Stellung zu nehmen, was das IQWiG in seiner Dossierbewertung gesagt hat und was aus Ihrer Sicht wichtig ist. Wir sollten uns über die Frage unterhalten, bezogen auf den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“, wie die klinische Relevanz des Verzögerns des Auftretens von Metastasen im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschätzt wird, außerdem darüber, wie der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ im vorliegenden Anwendungsgebiet einzuschätzen ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer würde ich gern wissen, wann weitere Datenschnitte für die Studie PROSPER geplant sind, insbesondere zum Gesamtüberleben. Das sind aber nur drei Dinge, die ich jetzt einfach an den Anfang stellen möchte. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Herr Michailov, bitte schön.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir inhaltlich einsteigen, würde ich gerne die Gelegenheit nutzen, um das Team und mich vorzustellen. Zu meiner Linken ganz außen sitzt Herr Professor Jörg Ruof, der uns von extern bei dieser Nutzenbewertung unterstützt, daneben Frau Dr. Anne Röseler, zuständig für die Dossiererstellung und auch für inhaltliche Fragen zum Dossier. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Marco Groß-Langenhoff, Leiter der medizinischen Abteilung für ambulante Produkte und zuständig für medizinische Fragen. Mein Name ist Dr. Galin Michailov. Ich bin Leiter Market Access und Government Affairs bei Astellas Pharma.

Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen offene Fragen zum Wirkstoff Enzalutamid im Rahmen der Nutzenbewertung diskutieren dürfen. Es handelt sich hierbei um das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom, und zwar bei Hochrisikopatienten.

Enzalutamid ist dem G-BA bereits bekannt. Die Substanz wurde im Jahr 2013 in Deutschland eingeführt und hat im Jahr 2015 eine erste Indikationserweiterung erhalten. In beiden bisherigen Indikationen ging es ausschließlich um das metastasierte Prostatakarzinom. In diesen Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA Enzalutamid in allen Patientenpopulationen bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Mit einer Behandlungserfahrung von weltweit über 180.000 Patientenjahren, davon über 65.000 Patientenjahren allein in Europa, ist Enzalutamid zweifelsohne eine etablierte und bewährte Substanz in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

Das neue Anwendungsgebiet ist das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom bei Hochrisikopatienten. Diesen Aspekt möchte ich ausdrücklich betonen, da wir uns mit der vorliegenden Indikation in einem frühen Krankheitsstadium befinden und andere Endpunkte für die Patienten Relevanz haben. Im Gegensatz zu Patienten im metastasierten Stadium haben Patienten im nicht-metastasierten Stadium in der Regel einen guten Allgemeinzustand. Dennoch weist die hier zu diskutierende Hochrisikopopulation ein erhebliches Risiko für eine rasche Progression und für eine Metastasierung der Erkrankung auf. Damit steht gerade für diese Patienten eine möglichst lange Vermeidung von Metastasen im Vordergrund. Das Auftreten von Metastasen geht mit einer zunehmenden Symptomatik und mit einer deutlich schlechteren Überlebensprognose einher. Deshalb liegt auch in allen aktuellen Zulassungen in diesem Krankheitsstadium das metastasenfreie Überleben als primärer Endpunkt zugrunde.

Das erstmalige Auftreten von Metastasen stellt im Krankheitsverlauf einen sehr massiven Einschnitt für die Patienten dar. Dieser ist mit einer enormen psychischen Belastung verbunden, da die Metastasierung der Erkrankung den Eintritt in das terminale Stadium bedeutet und die Notwendigkeit für eine mit starken Nebenwirkungen assoziierte Chemotherapie immer näher rückt. In diesem Stadium der Erkrankung sind nicht nur die eindrucksvolle Verzögerung der Metastasierung selbst, sondern auch die Vermeidung der psychischen Belastung und der längstmögliche Erhalt der Lebensqualität ebenso entscheidende Therapieziele.

Vor der Zulassung von Enzalutamid in diesem neuen Anwendungsgebiet wurden Patienten ausschließlich abwartend unter Beibehaltung der bereits initiierten Androgendeprivationstherapie, kurz ADT, behandelt. Es ist schwer vorstellbar, aber man musste selbst bei diesen Hochrisikopatienten abwarten, bis die Metastasen manifest wurden. Mit Enzalutamid steht nun erstmalig für genau diese Patienten eine neue, hochwirksame und bereits langjährig als sicher erprobte Therapie zur Verfügung. Enzalutamid hat für diese Patienten in der Zulassungsstudie PROSPER, einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie, eine unter bisherigen Behandlungsoptionen noch nie da gewesene Verlängerung des metastasenfreien Überlebens von fast zwei Jahren gezeigt. Die Hazard Ratio von 0,29 zeigt eindrucksvoll den Effekt, mit dem Enzalutamid den Eintritt der Metastasierung verzögert.

Zu unserem Unverständnis hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt des metastasenfreien Überlebens jedoch nicht als patientenrelevant eingestuft. Wir möchten deshalb an dieser Stelle noch auf zwei wichtige Aspekte eingehen. Zum einen verschlechtern sich durch die Metastasen der Zustand und die Lebensqualität dieser Patienten erheblich. Dies liegt sowohl an der Symptomatik als auch an dem Beginn der mit diesem Stadium notwendigen nebenwirkungsbehafteten Chemotherapie. Letzteres ist in der PROSPER-Studie im entsprechenden Endpunkt abgebildet. – Zum anderen besteht eine starke Assoziation des metastasenfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben. Dies wurde

bereits in mehreren qualitativ hochwertigen wissenschaftlichen Studien in eindrucksvoller Weise mit einer sehr starken Korrelation belegt. Hierzu möchten wir erneut auf unsere schriftliche Stellungnahme und die dortigen Ausführungen zum nmCRPC-Kollektiv verweisen. Wir können uns also nur schwer vorstellen, dass in einer onkologischen Indikation die Verzögerung des Eintritts der Metastasierung als nicht patientenrelevant eingestuft werden kann.

Neben der Erhebung des metastasenfreien Überlebens wurde in der PROSPER-Studie auch eine Vielzahl von patientenberichteten Endpunkten – Englisch: Patient-reported Outcomes oder kurz PROs – zur Morbidität und Lebensqualität erhoben. Auch diese Ergebnisse zeigen eine eindeutige und konsistente Verzögerung der Symptomatik und eine Erhaltung der Lebensqualität unter Enzalutamid. Hierzu möchten wir auf zwei zentrale Kernpunkte eingehen.

Erstens. In bisherigen Verfahren, zuletzt auch im G-BA-Beschluss zu Olaparib vom Dezember 2018, wurde bereits mehrfach die visuale Analogskala des EQ-5D mit den klinisch relevanten Schwellenwerten 7 bzw. 10 anerkannt. Die erst in jüngster Zeit neu aufgetretene Kritik des IQWiG können wir daher leider nicht nachvollziehen. Dennoch hat Astellas, um die Robustheit der Ergebnisse zu unterstreichen, im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zusätzliche Analysen unter Verwendung eines noch konservativeren Schwellenwerts von 12 Punkten vorgelegt und damit auch das signifikante Ergebnis erneut bestätigt. Damit ergibt sich für alle drei Schwellenwerte ein konsistentes Bild eines signifikanten Vorteils unter Enzalutamid.

Zweitens. Der spezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 wurde vom IQWiG mit der Begründung abgelehnt, dass das Instrument ohne den QLQ-C30-Fragebogen nicht validiert sei. Dieser Darstellung des IQWiG möchten wir widersprechen und auf die schriftliche Antwort der Entwicklergruppe dieser Instrumente verweisen, aus der klar hervorgeht, dass die isolierte Verwendung des PR25-Fragebogens durchaus valide ist. Damit müssen nach unserer Auffassung die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Auch hier wurde für Enzalutamid eine deutliche Verlängerung in der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nachgewiesen.

Insgesamt zeigt sich in allen Ergebnissen ein einheitliches und konsistentes Bild für einen eindeutigen und signifikanten Vorteil einer Therapie mit Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend sind wir daher der Überzeugung, dass das metastasenfreie Überleben patientenrelevant ist und die bisher unerreichte Verzögerung der Metastasierung um fast zwei Jahre unbedingt Anerkennung finden muss. Darüber hinaus zeigen die zahlreichen Analysen der PROs in den patientenrelevanten Kategorien Morbidität und Lebensqualität ein konsistentes Bild einer Symptomatikverbesserung und eines Erhalts der Lebensqualität. In der Gesamtschau aller signifikanten Ergebnisse ergibt sich dadurch auch in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen für Enzalutamid.

Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen nun für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Michailov, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Auch von mir vielen Dank für die Einführung. – Ich möchte etwas zum Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ sagen. Sie haben es jetzt in Ihrer Eingangsdarstellung mit der Verschlechterung der Lebensqualität und der Verstärkung der Symptomatik in dem Sinne gleichgesetzt, dass es unmittelbar eintritt. Die Operationalisierung, die Sie in Ihrer Studie gewählt haben, war natürlich diejenige über die Bildgebung. Das heißt, das Event selber ist zunächst einmal nicht per se symptomatisch. Sie haben zwar geplante und ungeplante Erhebungen in Ihre Studie eingeplant; aber es ist anhand der Ergebnisse gar nicht nachvollziehbar, was geplant und was ungeplant war, was symptomatisch und was nicht symptomatisch war. Deshalb würde ich sagen, dass die Argumente, auf die Sie sich beziehen, eigentlich alle auf das MFS als Surrogat Bezug nehmen, nämlich als Surrogat entweder für die Symptomatik oder als Surrogat für die Lebensqualität. Meines Erachtens wäre es sicherlich sinnvoller gewesen, die Endpunkte zur Lebensqualität und zur Symptomatik weiter zu erheben. Sie haben sie nur bis zum Ende der Behandlung erhoben. Ich glaube, in dieser Situation wäre es sicherlich sinnvoll und auch hilfreich gewesen, dies einfach auch über die Behandlung hinaus zu erheben.

Ich habe eine Frage an die DGHO, ganz explizit: Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme zuerst auch über den Endpunkt MSF ausgelassen und dazu etwas gesagt. Sie haben unter anderem die ganz plakative Frage aufgeworfen: „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ Dazu führten Sie Folgendes aus – ich zitiere mal eben –:

> „Die empirische Aussage ‚Krankheitsprogress belastet den Patienten‘ ist wissenschaftlich nicht belegt.“

Dazu haben Sie mehrere Artikel genannt. Da gibt es ja noch einige mehr. Können Sie vielleicht noch einmal ausführen, wie das in der Situation einzuordnen ist?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meines Erachtens ist die Frage, wie Sie metastasenfreies Überleben bewerten, die zentrale Frage dieser Anhörung. Die FDA machte 2012 einen Workshop dazu, bevor die gesamten Studien anfingen, und hatte sich eben dafür ausgesprochen, dass das ein relevanter Endpunkt ist. Herr Pazdur hat bei der jetzigen Veröffentlichung der Daten von Enzalutamid ja auch ein Editorial im *New England Journal of Medicine* publiziert. Wir können das nicht so leicht wegwerfen.

Es gibt beim Prostatakarzinom dadurch eine ganz besondere Situation, dass es ein biochemisches und ein bildgebendes Rezidiv gibt. Diese Patienten haben alle schon ein biochemisches Rezidiv. Wir haben hier auch schon diskutiert, wie relevant PSA ist. Der Unterschied beim Prostatakarzinom besteht darin, dass PSA bei vielen Patienten sensitiver als die Bildgebung ist. Das heißt, es gibt eine lag time zwischen dem Anstieg des PSA-Wertes, von dem die Patienten wissen, der sie verrückt macht, ebenso die Ehefrauen, und dem Zeitpunkt, wenn wirklich Metastasen auftauchen, die durch bildgebende Verfahren mit der jetzt gängigen Methodik festgestellt werden. Das kann sich in Zukunft etwas nach vorne verschieben, wenn durch die PET-PSMA-Szintigrafie mehr Metastasen früher entdeckt werden. Wir haben uns also auch mit den Urologen sehr intensiv auseinandergesetzt: Wie beziehen wir diesen Punkt ein?

Der Punkt ist für Sie, glaube ich: Inhaltlich hängt metastasenfreies Überleben ein bisschen zwischen progressionsfreiem Überleben und Disease-free Survival. Bei den Patienten kommt im Moment Disease-free Survival an – das ist krankheitsfreies Überleben –, und das

ist falsch. Es geht nicht um Heilung, sondern darum, dass die Zeit bis zur Entdeckung von sichtbaren Metastasen durch dieses Präparat verlängert wird, und das ist erheblich. Wir merken auch, dass Patienten dieses Präparat extrem gut annehmen, weil eben der Fakt, dass Metastasen sichtbar sind, noch einmal etwas anderes ist, als sich nur den PSA-Wert im Labor anzugucken. Trotzdem, und deswegen haben wir es genauso plakativ geschrieben: Das metastasenfreie Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens, und es ist nicht krankheitsfreies Überleben. Es gibt kein Plateau, und deswegen haben wir die Kurven noch einmal abgedruckt. Sie gehen alle auf null herunter. Letztlich gibt es keinen Patienten, der nicht irgendwann beim PSA, wenn er so hoch mit Standardtherapie behandelt wird, dann einfach ein Rezidiv hat.

Die Frage, die Sie jetzt stellen, ist: Es gab im *JAMA Oncology* die Übersichtsarbeit zum progressionsfreien Überleben, und das passt zu dem, was wir ja eigentlich schon seit Jahren geschrieben haben: Progressionsfreies Überleben an sich ist erst mal potenziell nur eine Labor- oder hier eine bildgebende Geschichte; wichtig ist, ob es zusätzlich dem Patienten etwas nützt. Insofern ist eben Patient-reported Outcome, Lebensqualitätsmessung das, was man hier hinzunehmen würde, und das ist das, was Sie jetzt auch schon diskutiert haben.

Alleine das PFS, glaube ich, ist in der Tat etwas, was mit einem Fragezeichen zu versehen ist. Deswegen muss meines Erachtens bei dieser Studie zusätzlich gezeigt werden, dass wirklich dieses Präparat mit der Zeit, die die Verlängerung des PFS bedeutet, für den Patienten individuell einen Nutzen hat. Praktisch gehen wir im Moment in der Anwendung so vor: Patienten kriegen die Daten diskutiert – sie kennen sie ja auch, viele sind da sehr, sehr gut informiert; die Patientenvertreter kennen das auch gut –, und dann können Patienten entscheiden, ob sie jetzt schon die nächste Stufe der Therapie gehen, also mit dem Antiandrogen, hier jetzt Enzalutamid, oder ob sie sozusagen bis zum Rezidiv warten und dann das neue Antiandrogen haben.

Der Punkt ist wohl deswegen so wichtig für Sie, weil das ein großer Markt ist und es inzwischen drei Präparate sind, die dafür zur Verfügung stehen. Das Apalutamid haben schon aufgerufen; da ist das Verfahren schon begonnen, das ist schon zugelassen. Das dritte Präparat ist das Darolutamid von Bayer, das sogar einen Vorteil im Gesamtüberleben zeigt; das ist jetzt im Februar im *New England Journal* publiziert worden. Also, es gibt eine Welle von Präparaten, die dieses metastasenfreie Überleben genau in dieser Indikation andiskutieren, und deswegen ist meine Ausführung vielleicht auch ein bisschen lang, um deutlich zu machen, wo wir metastasenfreies Überleben einordnen würden.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Kurze Nachfrage dazu: Wahrscheinlich wäre es möglich, aber wäre es sinnvoll, sich zum Beispiel in dieser Situation die Zeit bis zur symptomatischen Metastasierung anzuschauen? Das wird ja beim PFS auch immer wieder einmal diskutiert. Hier kommt ja noch dazu, dass die S3-Leitlinie eigentlich sagt, die Nachbeobachtung der Patienten, die noch nicht metastasiert sind, erfolgt da eher anlassbezogen als regelhaft beispielsweise alle vier Monate. Es gibt ja auch tatsächlich Beispiele für symptomatische Progression. Beim Abirateron vor zwei Jahren war es zwar das kastrationssensitive Prostatakarzinom; aber auch da ist tatsächlich eine symptomatische Progression erhoben worden. Wäre es dann nicht auch in dieser Situation sinnvoll, dies so zu erheben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann vielleicht Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich denke, das wäre eine Option gewesen. Dann wäre man ganz nah am Patienten dran gewesen und wahrscheinlich eher an der Realität, weil wir natürlich in der Praxis nicht alle drei Monate ein CT von allen Regionen oder Skelettszintigrafie machen; vielmehr würden wir uns durchaus an der Symptomatik orientieren. Ja, das wäre eine Option gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Natürlich wäre das eine Option gewesen. Ich verweise noch einmal auf die Tabelle 2 aus der Fachinformation, wo ja drei Endpunkte primär angeboten sind: Das sind das metastasenfreie Überleben, die Zeit bis zur PSA-Progression und die Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie. Das ist zunächst die primäre Batterie an Endpunkten, die zur Zulassung geführt hat. In der Summe dieser Endpunkte kann man meines Erachtens sicherlich dann in Richtung Patientenrelevanz eben diesen Endpunkt des MFS diskutieren.

Der zweite Punkt, den ich noch ergänzend erwähnen möchte, ist, dass wir uns ja nicht bei allen nmCRPC-Patienten „tummeln“, sondern uns auf die Hochrisiko-nmCRPC-Patienten fokussieren; das ist ja ein Subkkollektiv. Auch in unserem Kontakt mit der Zulassungsbehörde war uns ganz wichtig, diesen Punkt herauszuarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gimm vielleicht ergänzend, dann Herr Hölzer.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ein wichtiger Endpunkt, der ja auch betrachtet wurde, ist der Zeitpunkt bis zum Einsetzen einer Chemotherapie. Auch wenn es besser gewesen wäre, man hätte die Lebensqualität und Schmerz weiter erfasst, wird es wohl wenige hier im Raum geben, die bezweifeln, dass der Zeitraum bis zur Chemotherapie patientenrelevant ist. Ich denke auch, dass in der Gesamtheit die Daten doch recht gut zeigen, dass die Patient-reported Outcomes für diese Therapie sprechen. Sicherlich wird es Subgruppen geben, für die das eine Übertherapie ist; sicherlich muss man im Individualfall abwägen; aber in der Summe gibt es meines Erachtens durchaus Hinweise, dass das metastasenfreie Überleben auch mit den Patient-reported Outcomes im positiven Sinne korreliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage zur Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie. In der Studie haben circa 20 Prozent in der Vergleichsgruppe als erste Folgetherapie eine Chemotherapie bekommen. Der Hersteller schreibt im Dossier selber, dass endokrine Therapien nicht in allen Zentren zur Verfügung standen. Daher habe ich eine Frage zum Versorgungsalltag: Wie hoch ist gerade in der Situation, wo ich bei den Patienten erst einmal abwarte und sie dann ins metastasierte Stadium kommen, die Wahrscheinlichkeit, bei ihnen zunächst einmal mit einer endokrinen Therapie anzufangen – es gibt ja gerade im metastasierten Stadium diverse Therapieoptionen –, bevor man dann zur Chemotherapie kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Option gibt es nicht mehr. Die Androgensuppression ist eingesetzt worden, viele von denjenigen Patienten werden initial Risikopatienten sein. Sie können potenziell ganz früh im sensitiven Stadium heute schon über längere Zeit Abirateron gesehen haben. Das heißt, da bleibt hinterher nicht mehr so viel übrig. Das, was wir vorher in der Rezidivsituation hatten, nämlich vier Optionen zu haben, schränkt sich inzwischen weitgehend ein. Sogar Docetaxel ist diskutabel, weil es ja auch eine der frühen Optionen ist. Man kann also nicht mehr obligat sagen, dass das für den Patienten zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber zumindest Enzalutamid wäre doch für die Patienten, die es noch nicht bekommen haben, eine Option in dieser Situation, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war das, was ich eben andeutete. Im individuellen Gespräch mit dem Patienten ist die zu klärende Frage: Setzt man es am Anfang ein, weil der Patient sieht, dass der PSA schlecht aussieht, und weiß, dass man damit die Entdeckung von Metastasen durch bildgebende Verfahren um zwei Jahre verzögern kann oder wartet er die Zeit ab, bleibt ohne weitere Medikation und kriegt dann im Rezidiv Enzalutamid? Das sind die Optionen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Verständnisfrage, zum einen zu der Situation, die wir eben diskutiert hatten, ob es sich hier um eine klar palliative oder um eine eventuell palliative Situation handelt. Ich wollte einfach noch einmal etwas klarstellen: Wir haben hier Patienten, die im Prinzip nicht metastasiert sind – so ist das Label –, aber eine kurze PSA-Verdoppelungszeit haben, weshalb sie überhaupt in diesem Anwendungsgebiet sind. Das ist ja der Grund, weshalb sie hier als Hochrisikopatienten gehandelt werden. Das heißt, wir haben in dieser Situation einen Laborparameter, der sie sozusagen aus der vorher nicht metastasierten kurativen Situation dann nach Ansicht der Experten – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – in eine eigentlich nicht mehr klar kurative Situation bringt. Das ist der erste Punkt.

Die nächste Stufe ist das, was Sie, Herr Professor Wörmann, ausgeführt hatten, nämlich dann die bildgebende Diagnose von Metastasen; das ist dann noch etwas später, was man da sieht. Da wurde ja wiederum kritisiert, dass es sich um eine reine Bildgebung handelt. Gleichzeitig ist dies aber spätestens der Punkt, wenn ich die Experten richtig verstanden habe, ab dem man von einer palliativen Situation ausgeht. Können Sie vielleicht dazu etwas sagen? – Anschließend habe ich noch eine Frage zur Zeit bis zur Chemotherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist der Grund, warum wir diese Abbildung in unsere Stellungnahme aufgenommen haben. In der Vergleichsgruppe gibt es kein Plateau. Das heißt, in der Vergleichsgruppe geht die Kurve auf null, und das heißt, es ist von vornherein palliativ. Es gibt niemanden, der damit eine Heilung erreicht. Die Kurven für Enzalutamid

lagen jetzt unter 50 Prozent; aber es gibt keinen Hinweis, dass es ein Plateau ist. Es sieht nach einer Verzögerung aus, die Stufen gehen genauso weiter runter. Die Frage ist noch nicht beantwortbar, ob wirklich eine Gruppe herauskommt, bei der das nicht passiert, oder ob es da eine Gruppe von älteren Männern ist, die an etwas anderem versterben, letztlich aber nicht den Progress erleben. Das ist durchaus denkbar. Im Moment sieht es so aus, als wenn die Stufen auch linear nach unten gingen. Aber es ist zu früh, um das zu beantworten.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat meine Frage eigentlich sehr gut beantwortet. Das heißt, bevor es diese Option mit früh verordnetem Enzalutamid gab, hat man auf jeden Fall rein aufgrund von Bildgebung eine palliative Situation konstatiert, sodass man also regelhaft davon ausgehen musste, dass sich Metastasen bilden, die irgendwann auch symptomatisch werden, während es jetzt nach Ihrer Aussage wahrscheinlich immer noch so ist, sich bloß der Zeitpunkt verzögert. Das aber weiß man eigentlich noch nicht, weil die Daten noch nicht reif genug sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fast vollständige Zustimmung, außer dass wir sagen würden, das PSA-Rezidiv triggert die palliative Situation

(Unruhe bei den Anzuhörenden)

bzw. die nicht-kurative Situation. Weil „palliativ“ so belastet ist mit Sterben in ein paar Monaten – wir reden hier aber über viele Jahre –, ist „nicht kurativ“ vielleicht das richtige Wording.

Frau Dr. Müller: Außerdem habe ich eine Frage hinsichtlich der Zeit bis zur Chemotherapie, die ja ebenfalls angesprochen wurde. Hier gibt es ja die interessante Situation, die wir nicht so häufig haben, dass wir zumindest in den Gesamtraten keine Safety-Nachteile unter Enzalutamid Add-on haben. Wir haben im Nebenwirkungsprofil Vor- und Nachteile, aber wir haben nicht die Situation, zumindest jetzt rein von den Daten her, dass wir sagen können: Wir haben unter der Therapie Add-on Nachteile. Zudem haben wir hier, wenn ich das richtig verstanden habe, eine Operationalisierung bei der Zeit bis zur CT, wofür der pU – bitte korrigieren Sie mich, wenn das nicht richtig ist – die Medikation vor Aufhebung der Verblindung beurteilt hat und nachträgliche Änderungen nicht erlaubt hat. Deshalb würden Sie – das IQWiG hat sich ja dazu in dem Sinne nicht geäußert – das Verzerrungspotenzial als niedrig bewerten. Weiter haben wir einen sehr großen Benefit anhand des Hazard Ratios von 0,38, also einen großen Unterschied bei der Zeit bis zur Folgetherapie, und ein Großteil der Patienten hat irgendwann einmal Docetaxel bekommen, also Taxane, die, wie ja wohl bekannt ist, ein nicht triviales Toxizitätsprofil haben.

Jetzt ist meine Frage hauptsächlich an die klinischen Experten, wie sie das in dieser Konstellation einschätzen. Wir haben ja normalerweise bei „Zeit bis zur nächsten Chemotherapie“ Bedenken, wenn eine Erhaltungstherapie toxisch ist, ob vielleicht die Chemotherapie bloß später gegeben wird, weil man sie gar nicht geben kann und nicht, weil es nicht notwendig ist, sie später zu geben. Es gibt auch Zweifel, wie es den Patienten während einer Add-on-Therapie geht. Wie schätzen Sie das hier ein? Das würde mich sehr interessieren, ebenso folgende Frage: Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil einer Taxan-Therapie für diese Patienten ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm bitte und dann Herr Hölzer.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den Nebenwirkungen einer Taxan-Chemotherapie: Das ist eine ambulante Chemotherapie; sie gilt im Allgemeinen als gut verträglich. Wir geben in der Regel sechs Zyklen. Aber trotzdem ist es selbst dann, wenn sich ein Patient in einem frühen Tumorstadium und noch in einem guten Zustand befindet, durchaus belastend, und nach den sechs Zyklen sind die Patienten schon auch durch die Chemotherapie gezeichnet, häufig mit Polyneuropathie oder anderen Nebenwirkungen. Das ist durchaus belastend für einen Patienten.

Was war Ihre erste Frage noch? – Ob das Enzalutamid die Verträglichkeit beeinträchtigt. Wir befinden uns ja hier relativ früh im Verlauf dieser Erkrankung, also im Verlauf der metastasierten Erkrankung. Wie schon erwähnt worden ist, sind die meisten Patienten mit asymptomatischen Metastasen aufgrund der routinemäßigen Bildgebung diagnostiziert worden. Ich denke nicht, dass das Enzalutamid einen relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit und auch auf die Nebenwirkungen der Chemotherapie hat. Das geben die Daten ja wohl auch nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hölzer, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Hölzer (Uroonkologische Praxis): Wir haben also relativ viele solcher Patienten. Ich weiß jetzt nicht, ob das Verständnis bisher so besteht, dass wir im PSA-Rezidiv bei Zustand unter Hormontherapie bereits unsicher sind: Wo spielt sich das Ganze ab? Ist es eine disseminierte Tumoraussaat, bei der wir auch erst sehr spät die einzelne Metastase feststellen können, oder handelt es sich eben tatsächlich beispielsweise um ein lokales Rezidiv, bei dem wir unter Umständen sogar noch mit einer Strahlentherapie, die zwar nicht lege artis wäre, aber die im individuellen Fall durchaus mal eine Lösung sein kann, einen Vorteil für den Patienten generieren?

Also, die Situation für uns stellt sich so dar, dass wir in einer solchen Situation eines raschen PSA-Rezidivs, also eines Hochrisikokarzinoms quasi in diesem Stadium, unheimlich hinterher sind, herauszufinden, wo sich das abspielt; denn anhand der Beantwortung dieser Frage entscheiden sich auch das weitere Procedere und die Lebensqualität des Patienten.

Hier halte ich es für gar nicht gut, um es so plakativ zu sagen – es wäre auch ein Paradigmenwechsel –, wenn wir äußerten, wir wollten da einmal zuwarten, und irgendwo sähen wir es nachher schon leuchten oder irgendwo werde der Schmerz dann schon auftreten. Das ist für die Patienten, die ich kenne, eine unerträgliche Situation. Also sind wir immer bemüht, auch einen Lymphknoten beispielsweise so zu definieren, dass er dann schon als Metastase herhalten kann, um beispielsweise Docetaxel einzusetzen, was natürlich die Arbeitsfähigkeit dieser Patientengruppe, die es betrifft, dann schon beeinträchtigt. Da gibt es nur ganz wenige, deren Arbeitsfähigkeit dann trotzdem unter Beweis gestellt wird. Das sind insbesondere niedergelassene Ärzte, die dann nach der Chemotherapie noch mal in die Sprechstunde gehen. Aber bei anderen Berufsgruppen, so muss ich sagen, habe ich es bisher noch nicht erlebt.

Das wäre sicherlich unter Enzalutamid, das wir auch gut kennen, dann schon anders. Insoweit ist das für uns eigentlich eine zusätzliche Option, die wir sicherlich gern unseren Patienten zukommen ließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Frau Grell, Frau Ossevorth.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz noch zu Ihrer Frage nach der Verträglichkeit von Enzalutamid: Die Abbruchrate unter Enzalutamid betrug 10 Prozent, im Placebo-Arm 7 Prozent. Das ist sehr niedrig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Grell, Frau Ossevorth, Herrn Jantschak.

Frau Dr. Grell: Mir ist aufgefallen, dass die meisten Metastasen Lymphknotenmetastasen waren. In der Leitlinie steht, dass 80 Prozent mit reinen Lymphknotenmetastasen überleben. Wir haben hier ein Patientengut, was ungefähr 75 Jahre alt war, aber in gutem Allgemeinzustand. Ich habe natürlich auch ältere Patienten; ich habe in diesem Alter auch Patienten, die vermutlich an anderen Erkrankungen versterben werden. Muss man das nicht auch in ein Kalkül einbeziehen? In Ihrer Leitlinie haben Sie ja mehrere Optionen nebeneinandergestellt, unter anderem bei reinen Lymphknotenmetastasen auch „Watchfull Waiting“ oder aber die Prostatektomie. Hier ist es ja so ein Mischgut: Die einen waren prostatektomiert, die anderen nicht, die einen waren vorbestrahlt, die anderen nicht. Das ist für mich eine sehr heterogene Patientenklientel.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich jetzt korrigierend erscheine, dann ist das nicht so gemeint. Die durcheinandergehenden Daten beruhen darauf, dass bei der Erstdiagnose, wenn Lymphknoten betroffen sind, diese hohen Überlebensraten herauskommen. Aber dies ist ein Kollektiv von Patienten, die alle unter bereits bestehender Androgendeprivation durchbrechen. Da gelten diese Prognosedaten für die Lymphknoten nicht.

Das was wir in der S3-Leitlinie dazu drin hatten ist, dass Patienten, die einen befallenen Lymphknoten haben, eine hohe Überlebensrate haben. Aber das sind all diejenigen, die noch nie antihormonell behandelt worden sind. Hier gibt es ja schon die Selektion derjenigen, die nicht mehr auf Antihormontherapie ansprechen. Deswegen passt die Vorgabe nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Dann bitte ich Sie, Herr Wörmann, dass Sie mir noch einmal erklären, warum diejenigen überhaupt eine antihormonelle Therapie hatten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das alles sind Patienten, die bereits von der Indikation her initial einen hohen PSA-Wert bzw. -Anstieg hatten, zum Beispiel gar nicht operiert worden sind, sondern bei denen man sich primär von vornherein für eine antihormonelle Therapie entschieden hat. Das alles sind Patienten mit bereits fortgeschrittener Erkrankung, bei denen die Indikation für antihormornelle Therapie bestand, und da sind sie resistent geworden. Das ist schon eine Selektion dieses Patientenkollektives. Diejenigen, die von vornherein alleine durch Prostatektomie geheilt wurden, sind da nicht mit enthalten. Das sind diejenigen Patienten, die zum Beispiel nach Prostatektomie oder nach Bestrahlung oder beidem wieder einen PSA-Anstieg haben, antihormonell behandelt worden sind oder

adjuvant mit antihormoneller Therapie nach einer Strahlentherapie behandelt worden sind. Da ist der Standard zurzeit zwischen 18 und 30 Monate, je nachdem. Wenn sie dann durchbrechen, ist das eine Selektion dieser Patienten hier. Aber es geht nur um diejenigen, die bereits kastrationsresistent sind. Das sind nicht die Initialpatienten.

Frau Dr. Grell: Aber ich lese das nicht in den Einschlusskriterien, warum sie überhaupt antihormonell behandelt wurden. Das wird als Tatsache so hingenommen, und wenn man sich die Vortherapien anguckt, so sind die sehr, sehr bunt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut, dann muss ich das weitergeben. Aber ich wollte nur deutlich machen, dass das eine andere Gruppe ist als diejenigen mit den hohen Überlebensraten, wenn nur ein Lymphknoten da ist. Das waren diejenigen, die noch nie Antihormontherapie bekommen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): In der Tat, was die Vortherapie angeht, sei es Radiotherapie oder Operationen, gibt es ein breites Kollektiv. Aber dass im Anschluss eine antihormonelle Therapie stattgefunden hat, war bei allen Patienten der Fall. Das war dann quasi auch die individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes im Vorfeld, bevor der Patient in die Studie eingeschlossen wurde.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, es waren aber nicht alle prostatektomiert.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Nein, es waren ungefähr 25 Prozent prostatektomiert, genau. Aber trotzdem wurden diese Patienten danach mit einer antihormonellen Therapie behandelt. Es bezog sich nicht auf alle Patienten. Das war in der Folge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell noch einmal.

Frau Dr. Grell: Habe ich das richtig verstanden, es war ungefähr sieben Jahre nach der Erstdiagnose?

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Es waren 90 Monate, ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Ossevorth, dann Herr Jantschak und Frau Teupen.

Frau Ossevorth: Ich habe noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften hinsichtlich der chemotoxischen Folgetherapie. Hier im Anwendungsgebiet stellt sich folgende Frage: Wann beginnt man mit dieser chemotoxischen Therapie, und unter welchen Kriterien würde man diese Chemotherapie einsetzen? Ich gehe also davon aus, dass dann, wenn ein rein bildgebendes Verfahren Metastasen zeigt, keine Chemotherapie eingesetzt wird. Wenn wir jetzt aber Beschwerden beim Patienten haben, ist die Frage: Wird dann eine Chemotherapie eingesetzt? Sprich: Wann setzt die Chemotherapie ein, unter welchen Kriterien würde man sich jetzt bei den einzelnen Patienten dafür entscheiden?

Eine weitere Frage habe ich noch. Ich weiß nicht, ob das ganz klar herausgestellt wurde. Wir befinden uns im Anwendungsgebiet im palliativen Bereich. Kann das noch einmal jemand beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die erste Annahme ist leider falsch. Wir behandeln Patienten, wenn Metastasen sichtbar sind, auch wenn sie keine Beschwerden haben. Wenn jemand multiple Lungenmetastasen oder Knochenmetastasen und einen hohen PSA-Anstieg hat, dann warten wir nicht, bis er nicht mehr schnaufen kann oder die Organe versagt haben, um ihm dann auch noch eine Chemo zu geben. Das hielten wir sogar für falsch. Die Annahme, dass wir nur einen symptomatischen Patienten behandeln, stimmt so nicht. Wenn wir sehen, dass er multiple Metastasen hat, eine rasch verlaufende Krankheit mit allen Parametern, dann würde er Docetaxel bekommen.

Dann der zweite Punkt, „palliativ“: Grundsätzlich war früher die große Einteilung kurativ und palliativ. Das, was uns im Moment Schwierigkeiten macht, ist der Umstand, dass „palliativ“ in der Bevölkerung als „bald tot sein“ angenommen wird. Deswegen benutzen wir lieber das Wording „nicht kurativ“, weil wir Patienten haben, die wir nur palliativ behandeln und nicht heilen können, wie zum Beispiel bei der chronisch-lymphatischen Leukämie heute Nachmittag zu diskutieren, Patienten, die 20 Jahre damit leben. Da sind Sie nicht gut beraten, wenn sie dem sagen, das ist palliativ. Dann regelt er alles zu Hause, während wir wissen, dass er vielleicht noch 20 Jahre lebt. Deswegen trennen wir im Moment sauber zwischen „nicht kurativ“ und „palliativ“. Das macht es ein bisschen kompliziert und ist nicht unser Punkt gewesen; aber in der Bevölkerung wird es inzwischen so wahrgenommen. Deswegen halten wir es für sinnvoll, das zu unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht noch ein Wort zu der Indikation zur Chemotherapie und zu den Einschlusskriterien dieser Studie: Hier wurden ja Patienten eingeschlossen, die unter der Androgendeprivation einen PSA über 2 ng/ml hatten. Das heißt, sie sind unter der Androgendeprivation, die ja schon anzeigt, dass sie – – Sie hatten einen PSA-Anstieg, und deshalb ist dann die Androgendeprivation eingeleitet worden, ohne dass Metastasen vorlagen. Da hat man letztlich Laborwerte behandelt, nämlich den PSA. Dann sind die Werte heruntergegangen, und der PSA ist wieder angestiegen auf einen Wert über 2 Nanogramm.

Ein weiteres Einschlusskriterium war eine kurze PSA-Verdoppelungszeit von unter zehn Monaten. Die PSA-Verdoppelungszeit korreliert in dieser Situation sehr stark mit dem Überleben. Also, je kürzer die Verdoppelungszeit, desto eher sehen wir dann auch die Indikation für eine Chemotherapie.

Es sind halt dann letztlich mehrere Faktoren. Sie können ja jetzt von Enzalutamid auf eine andere Androgendeprivation der neuen Generation umsetzen, zum Beispiel auf Abirateron, oder Sie können auf eine Chemotherapie umsetzen. Das sind die Möglichkeiten, die wir haben. Das mag sicherlich auch von der Versorgungssituation in der Studie abgehangen haben, so wie das vorhin angeklungen ist. Aber eine rasche Verdoppelungszeit wäre für mich eben auch ein guter Grund, mich dann primär für eine Chemotherapie zu entscheiden. Sicherlich gibt es auch viele, die daran glauben, dass ein Mode-of-Action-Wechsel sinnvoll ist, dass man also zwischen Enzalutamid und Chemo und dann Abirateron wechselt und

nicht die andere Reihenfolge wählt, wo Sie bei den Hormontherapien bleiben. Das wäre auch meine favorisierte Version, dass man praktisch den Selektionsdruck der Therapie wechselt, indem man eben einen anderen Mode of Action verwendet, sprich dann Chemotherapie und Hormontherapie wechselt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; und zwar hinsichtlich der Verblindung des Endpunktes „Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie“. Im Modul 4 konnte man lesen, dass die Klassifizierung der Medikation vor Aufheben der Verblindung der Datenbank erfolgte. Die Frage ist: Wusste der Studienarzt zu dem Zeitpunkt, als er sich für die Chemotherapie entschied, ob der Patient Enzalutamid bekommen hatte? Das heißt, war der Studienarzt vor der Entscheidung auch noch verblindet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Tatsächlich ist es so, dass es ein unabhängiges Revuekomitee gab. Soweit ich weiß, hat das unabhängige Revuekomitee, bevor tatsächlich die Entblindung vorgenommen wurde, letzten Endes alle Endpunkte entsprechend klassifiziert und beurteilt. Der Studienarzt wurde meines Wissens vor der Initiierung der Chemo nicht entblindet.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Vielleicht noch ein ergänzender Punkt zu dieser ganzen Frage der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie: Wie Sie wahrscheinlich in der Fachinformation und auch in der entsprechenden Publikation im *New England Journal* gesehen haben, wird jeweils die Zeit bis zur neuen antineoplastischen Therapie genommen, die ja breiter gefasst ist als die Zeit bis zur neuen zytotoxischen Chemotherapie. Wir haben uns nochmals bemüht, die Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie in unserem Dossier und auch in der Stellungnahme aufzuarbeiten, weil wir denken, das ist nochmals härter gefasst. – Dies vielleicht noch einmal zur Differenzierung dieser beiden Endpunkte.

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

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage zum einen zum Themenkomplex der Lebensqualität. Sie haben ja kritisiert, dass das IQWiG den FACT-P nur als Gesamtscore akzeptiert hat. Dazu wüssten wir gerne Ihre Einschätzung, ebenso zum QLQ-PR25, der ja ebenfalls nicht akzeptiert worden ist. Die zweite Frage bezieht sich auf die Subgruppenanalysen, die dargelegt wurden, darauf, was Sie vom Effekt des Alters halten – über 75, unter 75 –, insbesondere bezogen auf den Bereich der Stürze. Vielleicht können Sie eine kurze Erläuterung dazu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Vielleicht zwei Kommentare, zuerst von mir und dann zu den Stürzen von den Kollegen. Zum FACT-P und dem QLQ denken wir natürlich ein bisschen in Richtung IQWiG. Es wurde kritisiert, dass beim QLQ das gemäß Vorgaben jeweils mit dem Mutter-Questionnaire einzusetzen ist. Da hatten wir bei der Entwicklergruppe noch einmal

nachgefragt, und Herr Arenson [?] hat uns definitiv so bestätigt, dass man den auch separat einsetzen kann. Also, das ist aus unserer Sicht vollkommen lege artis und auch im Sinne der Entwicklergruppe so machbar, dass man den Prostata Questionnaire ohne den Mutter-Questionnaire – so sage ich einmal – einsetzen kann. Wir versuchen ja immer, die Compliance bei dem Ausfüllen der Fragebogen zu erhöhen. Wenn man da endlos weiter Fragen hinten anfügt, wird es natürlich schwierig. Von daher halten wir das für eine absolut korrekte Vorgehensweise. – Dies vielleicht dazu.

Beim FACT-P ist eigentlich aus unserer Sicht im Entwicklermanual und überall klar beschrieben, dass die Subskalen mit anzuschauen sind. Deswegen sollten sie aus unserer Sicht entsprechend mit berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte jemand ergänzen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Zum Thema Stürze bzw. Sicherheit oder Nebenwirkungen im Allgemeinen: Bei Enzalutamid handelt es sich um ein mittlerweile bewährtes Präparat, bei dem wir auf langjährige Erfahrungen auch hinsichtlich der Sicherheit zurückgreifen können. Keine neuen Sicherheitsrisiken sind aufgetreten.

Auch die Stürze waren in den vorherigen Studien beschrieben; deren Häufigkeit ist vergleichbar mit bisherigen Studien, wie es auch in der Fachinformation aufgelistet ist. Dies tritt natürlich bei den älteren Patienten häufiger auf, was sich auch aus der Subgruppenanalyse ableiten lässt. Wir haben uns die Narrativs dieser einzelnen Patienten angeschaut. Dort können wir als Trend sehen, dass das nach recht langen Studien oder recht lange nach Aufenthalt in der Studie auftritt. Es trat vor allem anderthalb bis zwei Jahre nach Einschluss in die Studie auf, und in den meisten Fällen wurde sowohl vom Investigator als auch vom medizinischen Monitor, der das im Nachgang beurteilt hat, kein Zusammenhang mit der Medikation gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Grimm, Herr Wörmann, dann Herr Jantschak und Frau Grell.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich komme noch einmal zu den Lebensqualitätsanalysen. Man muss sie in der Gesamtschau sehen; meines Erachtens stützen sie in der Gesamtschau den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ als relevanten Endpunkt.

Zu Ihren Fragen hinsichtlich der Stürze: Hierzu gibt es mittlerweile eine Reihe von Daten. Ich erinnere mich da an eine Publikation zu der späteren Indikation von Enzalutamid oder in der späteren Erkrankungsphase; das waren Real-Life-Daten, die wohl in Frankreich erhoben worden sind. Da schrieben die Autoren am Ende, dass die Stürze besonders in einer Population aufträten, die ohnehin eine Sturzneigung habe, nämlich bei den Älteren. Meines Erachtens ist das hier nicht ganz wegzudiskutieren. Nun muss man sich natürlich fragen, ob die Älteren bei einem Präparat, bei dem wir im Moment zwar einen Vorteil beim metastasenfreien Überleben, aber außer bei einer der drei Substanzen, die da zurzeit anstehen, noch keinen Gesamtüberlebensvorteil sehen, tatsächlich diejenige Population sind, in der wir das geben wollen und in Zukunft geben werden. Ich glaube, auch unter diesem Aspekt würde ich persönlich da eher zurückhaltend sein.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Deshalb ist es richtig, dass deshalb prostatakrebsspezifische Fragebögen eingesetzt wurden. Ich sage dies auch, weil da parallel gerade ein Verfahren läuft, bei dem nur der EQ-5D bei einem anderen Präparat getestet wurde; das ist dann schwierig.

Ich muss trotzdem sagen: Es ist eine ältere Gruppe von Patienten. Da ist es schon eine Herausforderung, dass sie zwei Fragebögen mit einer hohen Compliance ausfüllen. Klar, man kann jetzt den Q30 auch noch fordern. Aber dann hätten sie drei Fragebögen gehabt, und dies hätte sicherlich die Rate der Antworten reduziert. Wir reden hier über 70- bis 85-Jährige; also muss man schon vorsichtig sein. Speziell hinsichtlich der Frage, wie PFS zu bewerten ist, halte ich es für richtig, dass zwei spezifische Fragebögen eingesetzt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, Herrn Vervölgyi und Frau Grell.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Hier sind Nachteile bei dem spezifischen UE Gefäßerkrankungen aufgetreten. Mich interessiert, welche Einzelereignisse bzw. PTs darunter subsumiert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Ich nehme den ersten Teil; der Kollege kann gleich zu den PTs noch Stellung nehmen. Generell hat sich ja der Risk-Management-Plan eher entfrachtet. Die Hypertonie ist herausgekommen; hinzugekommen ist als Einziges die Ischaemic Heart Disease. Das ist ja auch von der Risikobewertung im Risk-Management-Plan nicht sehr gewichtet worden. Da wird auf die Fachinformation 4.8 verwiesen, wonach letztendlich nur eine Informationspflicht und keine Pflicht zum Monitoring oder so vorliegt. Meines Erachtens ist von daher der Gewichtungsgrad seitens der Zulassungsbehörde eher als dezent einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Groß-Langenhoff.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Die PTs sind in erster Linie Hypertonie und Hitzewallungen. Sie treiben im Prinzip diese Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi, Frau Grell, Herrn Ehrmann und Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte eine Anmerkung zu den Lebensqualitätsdaten machen. Das eine betrifft noch einmal den FACT-P-Gesamtscore und die Subskalen. Natürlich werden die Subskalen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt; sie sind ja in der Dossierbewertung auch dargestellt. Nur ist der Gesamtscore als solcher validiert und bildet die Lebensqualität ab. Man muss auch im Sinne von Multiplem Testen etc. berücksichtigen, dass man nicht über zehn Tests machen sollte, sondern sich einfach einen validierten Fragebogen und einen validierten Score dann ansehen kann, wenn es ihn halt gibt.

Was den PR25 angeht, so steht in der FAQ-Seite der EORTC –ich zitiere –:

> As such we stongly recommend using the module in conjunction with the Core Questionnaire.

Also, die EORTC-Gruppe selber empfiehlt stark, dass man nicht die Module einzeln, sondern es einfach im Zusammenhang mit dem Core-Fragebogen betrachten soll. Das ist einfach der Grund, warum wir es nicht betrachtet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Über die Aussage, dass der QLQ-PR25 nicht eigenständig eingesetzt werden könne, bin ich ein wenig verwundert, weil die Entwickler genau das gesagt haben. Sie haben uns dies schriftlich bestätigt; das findet sich auch in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Wir haben jetzt hier den Punkt diskutiert, dass natürlich beide Bögen gerade bei diesem Patientenklientel einfach auch eine Belastung darstellen. Zudem sind sie ziemlich lang. Dementsprechend nun den Bogen gar nicht zu berücksichtigen, nur weil streng empfohlen wird, dass ein anderer Bogen gleichzeitig eingesetzt wird, wozu auch die Entwicklergruppe eine andere Einschätzung hat, halten wir zumindest nicht für zielführend. Wir sind ja letzten Endes für Evidenz und für Daten; diese Daten liegen vor und müssen nach unserer Einschätzung entsprechend berücksichtigt werden. Das ist das eine.

Bei dem FACT-P gilt eben Selbiges: Da gibt es die Subskalen, und wenn da entsprechende Effekte eintreten, sind sie natürlich auch zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik Herr Vervölgyi und dann Frau Grell.

Herr Dr. Vervölgyi: Wie würden Sie das denn interpretieren? Angenommen, man hat die Gesamtscores und die Subskalen und hat dann in einer Subskala einen signifikanten Effekt, reicht das dann für einen Zusatznutzen aus, wenn ich ihn in den Gesamtscores nicht sehe? Oder wie soll ich das dann interpretieren, wenn ich in einer Subskala einen Effekt in die eine Richtung und in zwei Subskalen Effekte in die andere Richtung sehe, vor allem, wenn ich eben versuchen muss, die Irrtumswahrscheinlichkeit irgendwie in Grenzen zu halten? Wenn ich jetzt den PR25 auch noch einzeln betrachte, dann habe ich am Ende 20 Tests, die ich mir angucken muss. Da sind allein mit der Nullhypothese schon mindestens ein oder zwei signifikant. Deswegen ist natürlich in diesem Zusammenhang immer zu berücksichtigen, dass man sich möglichst wenig Tests anschaut. Vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass es einen validierten Gesamtscore gibt, ist es eigentlich gängige Praxis, diesen dann auch zu betrachten. Natürlich werden die Subskalen in der Interpretation auch berücksichtigt – das habe ich eben schon gesagt –, um zu betrachten: Woher rührt der Effekt eigentlich, wenn ich einen sehe? Aber trotzdem muss man im Sinne der statistischen Herangehensweise und Testung der ganzen Sachen natürlich berücksichtigen, dass man die Anzahl der Tests auf ein notwendiges Minimum reduziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Herr Vervölgyi, genau deswegen haben wir ja den QLQ30 auch draußen gelassen, sodass wir die Fragebögen fokussieren.

Zum anderen zum multiplen Testen: Mir ist nicht bekannt, dass bei der Entwicklung, also im User Manual, sich vom Effekt irgendwie bezüglich der Subskalen ein Kommentar über multiples Testen findet. Das ist ein etabliertes Verfahren, die Subskalen sind etabliert.

Zuletzt gestatten Sie mir noch folgenden Kommentar: Es entspricht nicht meiner Betrachtungsweise der evidenzbasierten Medizin, gerade Miktionsbeschwerden und Darmfunktion, die ja bei dem PR25 vorteilhaft für Enzalutamid herauskommen, gar nicht zu betrachten. Ich denke, das ist vorhandene Evidenz, das ist verwendbare Evidenz, spezifisch für dieses Krankheitsbild, wofür es eingesetzt wurde und es aus unserer Sicht auch in diesem Gremium Berücksichtigung finden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Dr. Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich schließe mich hier dem pU an. Wir haben im Bereich der unerwünschten Ereignisse die Entwicklung, dass eine ganze Reihe an Analysen auf SOC-PT-Ebene eingereicht werden, ohne dass hier die Aussagekraft irgendwie als beschränkt angezweifelt wird. Auf die Ebene der Lebensqualitätsergebnisse soll das jetzt auf einmal ein Problem sein. Dem kann ich tatsächlich nicht folgen und ich würde die Deutungshoheit, inwiefern diese Daten aussagekräftig sind oder nicht, dann auch dem G-BA überlassen und die Daten einfach in die Nutzenbewertung einbeziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatte ich Herrn Ehrmann und Frau Müller. – Herr Ehrmann, bitte.

Herr Ehrmann: Ich habe mehrere Fragen. Zum Ersten geht es um die Definition des Hochrisikos in Bezug auf das kastrationsresistente Prostatakarzinom anhand des Surrogatmarkerbegriffs PSA-Verdoppelungszeit. Dies ist wie folgt festgelegt worden: Für jede PSA-Verdoppelungszeit unter zehn Monaten liegt ein Hochrisikoprostatakarzinom vor, also Hochrisiko für die Entwicklung von Metastasen. Ist diese Grenze sicher? Kann man nicht auch sagen, dass es möglicherweise bei Männern, die unterhalb dieser Grenze von zehn Monaten PSA-Verdoppelungszeit liegen, nicht auch sogenannte Niedrigrisikofälle gibt, die erst nach viel längerer Zeit oder gar nicht Metastasen entwickeln, bzw. kann es umgekehrt auch sein, dass unter den Männern mit über zehn Monaten PSA-Verdoppelungszeit auch Patienten sind, die sehr schnell Metastasen entwickeln, während andere erst nach zehn Jahren oder nie Metastasen bekommen, also gar nicht behandelt werden müssten?

Die zweite Frage ist: Es handelt sich ja bei der Zulassungsstudie um hoch ausgewählte Patienten. Mit welchen Nebenwirkungsraten Grad III muss man rechnen, wenn man dies auf die Praxis überträgt? Laut Zulassungsstudie nimmt bei der Behandlung mit Enzalutamid die Nebenwirkungsrate Grad III um absolut 8 Prozent zu, Stürze und Knochenbrüche nehmen um absolut 9 Prozent zu und Herzinfarkte verdreifachen sich. Sie sind zwar noch bei der 1-Prozent-Grenze, aber in der Praxis werden wir ja wesentlich mehr Herz-Kreislauf-betroffene Männer haben, sodass die Rate tödlicher Herzinfarkte hier zunehmen wird. Ist dies wahrscheinlich oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zunächst zu der Frage der PSA-Verdoppelungszeit: Ja, sicherlich, mag es auch bei einer PSA-Verdoppelungszeit von unter zehn Monaten Patienten geben, die einen längeren Verlauf haben, mit oder ohne Enzalutamid. Aber meines Erachtens ist das mehr oder minder ein Kontinuum: Je schneller sich der PSA verdoppelt, desto schlechter ist die Prognose. Wenn die Patienten unter drei Monate haben, haben sie

sicherlich nochmals eine schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens. Aber es mag Einzelne geben, die eben auch längerfristig ohne Metastasen bleiben. Im Median waren es 15 Monate. Ich denke, dies unterstützt, dass das schon eine Patientengruppe ist, die relativ schnell Metastasen trotz Androgendeprivation entwickelt.

Ich komme zu Ihrer Frage bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse: Da hat das IQWiG in seinem Bericht hierzu festgestellt, dass es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid plus Androgendeprivation im Vergleich zu abwartendem Vorgehen gibt. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit in der Summe nicht belegt. Wir haben schon gehört, 10 Prozent gegen 7 Prozent haben die Therapie abgebrochen. Aber sicherlich wird es, wenn Sie jemanden aktiv mit einem Medikament behandeln, auch etwas mehr Nebenwirkungen in der Summe geben, zum Beispiel Hypertonie; bei den Älteren wird es den einen oder anderen Sturz geben. Das ist sicherlich unvermeidbar, und das muss man eben gegen die Folgen der späteren und dann auch häufiger eingesetzten anderen Therapien abwägen, unter anderem der zytotoxischen Chemotherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Ehrmann, das Hauptrisiko bei diesen Patienten ist ja die androgene Therapie. Wir diskutieren zurzeit über das Risiko des metabolischen Syndroms, darüber, dass sie ein Risiko für Diabetes, für Insulinresistenz sowie ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben: Wir führen gerade intensive Diskussionen darüber: Wie bekommen wir sie zu Bewegung und Sport? Es gibt inzwischen Daten, dass Metformin das Risiko möglicherweise senkt. Es gab auch frühere Studien, die zeigten, dass Patienten selbst unter ADT wegen kardiovaskulärer Risikofaktoren eine verkürzte Lebenserwartung haben. Verglichen damit ist das, was die nicht-steroidalen Antiandrogene substanzklassenspezifisch machen, relativ gering.

Dies trifft natürlich nicht nur auf Enzalutamid zu, sondern auch auf Bicalutamid und die beiden nächsten Folgepräparate. Deswegen hatte ich vorhin die Abbruchrate so deutlich zitiert. Abbruchrate heißt ja: Nicht nur der Patient, sondern auch der Arzt entscheiden sich, dass es nicht tolerabel ist. Trotzdem: Wahrscheinlich ist der Patient mit hohem kardiovaskulärem Risiko, der inzwischen 130 Kilo wiegt und kardial krank ist, nicht derjenige, den ich jetzt hier behandelte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay? – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kleine Verständnisfrage, eigentlich an den pU. Es geht darum, wie lange Lebensqualität erhoben wurde. Sie wiesen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, Sie hätten Daten zur Morbidität und Lebensqualität bei den Klinikvisiten auch nach Krankheitsprogress erhoben, sodass die Kritik des IQWiG nicht begründet sei. Als aber Herr Vervölgyi vorhin darauf hingewiesen hat, Sie hätten QoL, also Lebensqualität, nur bis zum Progress erhoben, und auf die aus seiner Sicht damit verbundene Problematik hingewiesen hat, haben Sie dem nicht widersprochen. Könnten Sie dazu, weil das ja ein wichtiger Punkt ist, nochmals kurz ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Astellas): Frau Müller, Sie haben Recht. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Patienten in unserer Studie auch nach einer Progression die Fragebögen ausfüllen konnten. Wir haben meines Erachtens die Zahlen auch in unserer Stellungnahme dargelegt. – Also, Sie haben recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Müller: Ich wollte das nur vor dem Hintergrund nachvollziehen, dass Sie nicht widersprochen hatten. Oder sind sie nicht verwertbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Im Studienprotokoll findet sich folgender Satz:

> Additional assessments for patients who do not have confirmed radiographic progression at the time of study drug discontinuation.

Das lässt für mich eher darauf schließen, dass diese Patienten, die eine Progression hatten, eben nicht weiter beobachtet worden sind. Da geht es nämlich genau um Long-term Follow-up. Das widerspricht also jetzt gerade ein bisschen Ihrer Aussage von eben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Röseler oder Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Letzten Endes war es tatsächlich möglich, auch nach Progress die Lebensqualitätsfragebögen weiter einzusetzen. Das passierte aber nur bei denjenigen Patienten, die an den Visiten teilgenommen haben, und zwar im Zentrum, die also sozusagen im Krankenhaus auch vor Ort waren. Sie bekamen natürlich diese Bögen ausgeteilt, bei denen konnte man tatsächlich die Lebensqualität weiter nacherheben, aber eben nicht bei den Patienten, die nicht im Zentrum erschienen sind, weil für sie sowieso auch keine Notwendigkeit mehr bestand. Diese Patienten waren ja aus der Studie ausgeschieden. So ist es per Protokoll für den Fall vorgesehen, dass tatsächlich ein Progress eintritt.

Ich möchte aber eine Sache hier nochmals deutlich machen. Es geht hier um die Lebensqualität auch schon in der Initialzeit. Wir haben unterschiedliche Analysemethoden vorgelegt. Sie selbst, Herr Vervölgyi, wissen ja auch, dass die Zeit bis zur Verschlechterung eigentlich eine bewährte Methode ist. Hier haben wir sogar Analysen präsentiert, die darüber hinausgehen. Sie reichten also nicht nur bis zur erstmaligen Verschlechterung, weil es da auch darum geht, dass sich die Lebensqualität vielleicht auch punktuell verschlechtern kann, sich aber wiederum dann zu späteren Zeitpunkten wieder verbessern kann. Deswegen ist nämlich die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sicherlich nicht das beste Mittel, um die Lebensqualität auch längerfristig zu beurteilen. Vielmehr haben wir hier unterschiedliche Methoden eingesetzt: Wir haben zum einen die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung und zum anderen die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung präsentiert, und in beiden Auswertungsmethoden sehen wir konsistente Ergebnisse, und zwar zum Vorteil von Enzalutamid. Dies beschreibt genau den Sachverhalt, dass wir im Prinzip auch bei denjenigen Patienten, die nicht mit Enzalutamid behandelt werden, eine nachhaltend verschlechterte Lebensqualität beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Rückfrage zu meiner Frage von vorhin. Ich habe es jetzt folgendermaßen verstanden: Wenn das, was Herr Vervölgyi zitierte, korrekt ist, war im Protokoll nicht geplant, die Daten länger zu erheben, nämlich über den Progress hinaus. Sie haben es aber trotzdem gemacht, sozusagen post hoc, aber es hat nicht systematisch alle Patienten erfasst, sondern man hatte wahrscheinlich dadurch einen Bias darin, dass man dann nur Patienten hatte, die erneut bei den Visiten in der Klinik aufgeschlagen sind. Verstehe ich das richtig, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Die Nachbeobachtungszeit, Frau Müller, betrug 30 Tage, und das war festgelegt. Alles andere war optional und hing dann im Wesentlichen auch an den Visiten, daran, ob die Patienten eben noch ins Krankenhaus gekommen sind. Die geplante Nachbeobachtungszeit war 30 Tage, und deswegen halten wir diese Time-to-Event-Analyse, die ja vom Zeitverlauf kürzer ist, für valide oder für die beste Annäherungsform.

Frau Dr. Müller: Ja, dann verstehe ich es. Sie haben keine Daten, die über diese geplanten 30 Tage hinausgehen. Ob in den 30 Tagen nach Progress noch etwas erhoben wurde, war abhängig davon, ob die Patienten sozusagen im Krankenhaus waren.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): 30 Tage danach war geplant; alles darüber hinaus war optional.

(Frau Dr. Müller: Optional?)

– Alles über die 30 Tage hinaus. Aber bis 30 Tage nach Studienbeendigung war geplant. So war es vordefiniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Herr Michailov, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, sehr gerne. – Wir haben heute wirklich eine gute Diskussion gehabt. Wir haben sehr wichtige und patientenrelevante Endpunkte diskutiert. Sie, Herr Hecken, hatten initial angesprochen, Sie hätten gerne Antwort auf drei Fragen. Dazu werde ich kommen.

Das eine war die Frage, inwieweit MFS patientenrelevant ist. Sie haben es gehört: Wir sind der Einschätzung, dass MFS per se patientenrelevant ist, einfach aus dem Grund heraus, dass die Patienten natürlich gerade bei onkologischen Erkrankungen mit Metastasen tatsächlich auch psychisch belastet sind. Jeder Patient, der eine onkologische Erkrankung hat, weiß auch, was Metastasen bedeuten. Sie stellen sich darunter vor, dass eben tatsächlich jetzt das Ende naht. Das ist etwas, was hier Berücksichtigung finden muss. Also, Metastasen sind durchaus auch für die Patienten relevant. Das sieht man auch in unseren Lebensqualitätsfragebögen, auch schon initial. Schon im frühen Stadium, selbst wenn die Metastasen per se noch gar nicht symptomatisch sind, sieht man diese Effekte. Das ist hier wirklich nochmals zu verdeutlichen.

Zusätzlich – darüber haben wir heute leider nicht diskutiert – ist das metastasenfreie Überleben sehr stark mit dem Overall Survival assoziiert; das hatte ich auch im Eingangsstatement noch einmal kurz erwähnt. Wir haben wirklich mehrere Studien

vorgelegt. Das Paper von Xie et al. wurde wirklich lege artis und auch nach der Methodik des IQWiG gemacht. Das IQWiG beschreibt im Methodenpapier genau diejenige Methode, die auch bei dem Xie-Paper eingesetzt wurde. Da sehen wir wirklich eine sehr hohe und starke Korrelation. Auch nach dieser Methodik hätte eigentlich MFS als valides Surrogat vorerst gelten sollen. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt: Wir haben ebenfalls über den Endpunkt „Zeit bis zur zytotoxischen Therapie“ diskutiert. Das ist sicherlich auch ein sehr valider und patientenrelevanter Endpunkt. Dazu haben wir hier nochmals die Fachgesellschaften und die Kliniker gehört, die gesagt haben: Ja, die Doce-Therapie ist mit starken Nebenwirkungen behaftet. Dementsprechend hat man, wenn man diesen Zeitpunkt hinauszögern kann, auf jeden Fall etwas für die Patienten erreicht. Dies möchte ich an dieser Stelle noch einmal klar betonen.

Die letzte Sache sind natürlich die patientenberichteten Endpunkte. Auch da sehen wir bei allen Skalen tatsächlich konsistente Vorteile für Enzalutamid, und zwar nach unterschiedlichen Auswerteverfahren. Umso verwunderlicher ist es, dass im Prinzip die Entscheidungspraxis bei EQ-5D hier das IQWiG nicht dazu bewogen hat, einen Zusatznutzen anzuerkennen.

Im allerletzten Punkt möchte ich auf Ihre eingangs gestellte Frage eingehen, die wir hier auch nicht diskutiert haben: Im EPAR steht tatsächlich, dass die finale OS-Analyse eigentlich bis Dezember 2023 vorliegen sollte. Sie wissen, solche Studien sind eventgetrieben, das kann man nicht genau vorhersagen; aber das ist das, was im EPAR steht. – An dieser Stelle möchte ich mich für die gute Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Der finale Datenschnitt ist also für Dezember 2023 zu erwarten. Bei mir war irgendwie angekommen, dass es zwischendurch noch eine Interimsanalyse zum OS geben solle, die irgendwann im Jahr 2020 vorliegen sollte. Es wäre ganz wichtig, wenn man dazu auch noch was sagen könnte.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Genau. Sie ist von der EMA für Januar 2020 gefordert. Da haben Sie recht, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Beantwortung unserer Fragen. Wir werden natürlich zu werten und zu berücksichtigen haben, was hier in der letzten Stunde diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke.

Schluss der Anhörung: 11:10 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: 2017-B-107 Enzalutamid

Stand: Juli 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Enzalutamid
Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

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.	• operative Behandlung • Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	• Beschluss vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III (Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist): Interstitielle Brachytherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinom. • Beschluss vom 19. Juni 2008 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind): Protonentherapie beim Prostatakarzinom.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1).
Antiandrogene	
Bicalutamid L02BB03 Bicalutamid medac®	Bicalutamid medac ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko. (FI Bicalutamid medac 150 mg, Stand: Dezember 2015)
Flutamid L02BB01 Flutamid-biosyn®	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist. Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-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. (FI Flutamid-biosyn, Stand: August 2011)
Cyproteron G03HA01 Androcur®-Depot	Androcur®-Depot wird ausschließlich bei Männern angewendet. Anwendungsgebiete sind: – palliative Therapie des metastasierenden oder lokal fortgeschrittenen inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben oder kontraindiziert sind. – initial zur Abmilderung des Flare-Phänomens, das zu Beginn der Behandlung mit LHRH-Agonisten durch den anfänglichen Anstieg des Serum-Testosterons hervorgerufen werden kann. (FI Androcur®-Depot 300 mg Injektionslösung, Stand: Juli 2014

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Cyproteron 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. (FI: Andorcur®, Stand: September 2014)
GnRH-Antagonisten	
Abarelix L02BX01 Plenaxis®[1]	Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist.
Degarelix L02BX02 FIRMAGON®	FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom. (FI FIRMAGON®, Stand: Oktober 2014)
GnRH-Agonisten	
Buserelin L02AE01 Profact®	Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt. (FI Profact®, Stand: Juni 2015)
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. (FI Zoladex®, Stand: April 2015)
Histrelin L02AE05 Vantas®	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs. (FI Vantas 50 mg Implantat, Stand: Dezember 2013)

[1] Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Leuprorelin L02AE02 ELIGARD®	ELIGARD 22,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert. (FI ELIGARD®, Dezember 2016)
Triptorelin L01AA06 Pamorelin®	Pamorelin LA 3,75 mg ist indiziert zur Behandlung des • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. (FI Pamorelin® LA 3,75 mg, Stand: März 2016)
Zytostatika	
Estramustin L01XX11 Estramustin-Uropharm®	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms (FI Estramustin-Uropharm® 280 mg, Stand: Februar 2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche: 6

Indikation: 7

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse 8

Cochrane Reviews 11

Systematische Reviews 11

Leitlinien 12

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren 38

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 39

Literatur: 41

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation kastrationsresistentes Prostatakarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 26.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 670 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter Androgendeprivationstherapie fortgeschritten ist

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mCRPC	Metastasiertes Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PSA	Prostataspezifisches Antigen
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2008 [6]. Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. Beschlussdatum: 19.06.2008 Inkrafttreten: 01.01.2009	**Fazit:** Unter Berücksichtigung einer Risikostratifizierung nach klinischem Stadium, PSA Spiegel und Gleason-Score lassen die Daten zur Protonentherapie beim Prostatakarzinom sowohl für Patienten mit hohem als auch niedrigem Risiko die Aussage zu, dass die Protonentherapie ebenso wie die konformale Photonentherapie ohne schwere Nebenwirkungen wirksam ist. Berücksichtigt man die erheblich längeren Beobachtungszeiten aus den Protonentherapiestudien, die allerdings aus nur weil Behandlungszentren stammen, so ist in Bezug auf die langfristigen Nebenwirkungsraten eine höhere Ergebnissicherheit im Vergleich zu den modernen Photonentherapieverfahren gegeben, wenngleich derzeit keine wesentlichen Unterschiede zu erkennen sind. Der Stellenwert der Protonentherapie im direkten Vergleich zur konformalen Photonentherapie kann anhand der vorliegenden Studien jedoch derzeit noch nicht abschließend bestimmt werden. Aus der im Mai 2008 durchgeführten dritten Update-Recherche ergibt sich keine Änderung dieser Bewertung. Angesichts der dargestellten Datenlage und des komplexen Abwägungsprozesses kann zum aktuellen Zeitpunkt keine generelle Präferenz für eine Therapieoption ausgesprochen werden. Für lokal fortgeschrittene (T3 N0 M0) und lokal begrenzte Prostatakarzinome (< T3) mit intermediate oder high risk (T2c und/oder PSA >10 und /oder Gleason Score >6) werden in Kürze 3-armige Studien in Deutschland aufgelegt, so dass hier mittelfristig aussagekräftige Ergebnisse zu erwarten sind. Somit erscheint es gerechtfertigt, das Bewertungsverfahren zunächst auszusetzen.
G-BA, 2010 [5]. Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V **Siehe auch:** **IQWiG, 2010 [8]** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update. Auftrag N10-01 Version 1.0	**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III: Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom Vom 17. Dezember 2009** Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17.12.2009 beschlossen, die Anlage III der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), zuletzt geändert am 29. August 2009 (BAnz. S. 3005) wie folgt zu ändern: I. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist“ wird nach Nummer 2 folgende Nummer 3 neu eingefügt: „Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom § 1 Gegenstand und Zweck des Beschlusses (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die

Und: **IQWiG, 2011 [7].** Erratum zum Rapid Report Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update, Auftrag	Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung aus. (2) Die Aussetzung des Beschlusses erfolgt mit der Maßgabe, dass im Rahmen der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Anforderungen aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten Frist beschafft werden. (3) Der Gemeinsame Bundesausschuss überprüft ein Jahr nach Inkrafttreten, welche Schritte zur Erfüllung der Maßgabe unternommen wurden. Danach informiert der GKVSpitzenverband den Gemeinsamen Bundesausschuss in regelmäßigen Abständen darüber, wie sich die Gewinnung wissenschaftlicher Daten entwickelt. § 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt: 1. Ziel ist die Gewinnung wissenschaftlicher Daten zum Nutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Rahmen einer Studie. In der Studie sollten der Beginn einer Folgetherapie nach Ersttherapie und Tod als primäre Endpunkte angestrebt werden. Zusätzlich sollte der Surrogat-Endpunkt des PSA-Rezidivs erfasst werden. 2. Die wissenschaftliche Begleitung und die ICH-GCP-konforme (International Conference of Harmonisation - Good Clinical Practice) Durchführung sind durch eine in prospektiven Interventionsstudien erfahrene Institution sicherzustellen. 3. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind konkret und überprüfbar a priori festzulegen. 4. In der Studie ist ein mehrarmiges randomisiertes Studiendesign vorzusehen, bei dem die Brachytherapie mit der Prostatektomie, mit der perkutanen Strahlentherapie und möglichst mit der Active Surveillance verglichen wird. Patientenpräferenzen sind dabei soweit wie möglich zu berücksichtigen. Für den Fall einer Nicht-Unterlegenheitsstudie für den primären Endpunkt muss gleichzeitig die Überlegenheit für einen anderen Endpunkt (z. B. behandlungsbedingte Komplikationen) gezeigt werden. 5. Im Rahmen der Studie ist sowohl eine standardisierte Patienteninformation als auch eine individualisierte Patientenaufklärung vorzusehen. 6. Es ist ein unabhängiges Bewertungsgremium vorzusehen, das das Erreichen des primären Endpunktes prospektiv anhand der Patientenbefunde bewertet und eine Behandlungsempfehlung abgibt. 7. Die Studie ist so zu konzipieren, dass nach einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für den G-BA vorliegen, die den G-BA zu einer Entscheidung befähigen. 8. Im Rahmen der Studie sind einheitliche Anforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festzulegen.

	9. Die Dokumentation des finanziellen und personellen Aufwands der untersuchten Therapieverfahren und eine gesundheitsökonomische Auswertung sind durchzuführen. 10. Im Rahmen der Studie, insbesondere bei der Entwicklung der standardisierten Patienteninformation, sind Patientenvertreter zu beteiligen.“ II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Cochrane Reviews

Relevante Cochrane Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Systematische Reviews

Relevante systematische Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Leitlinien

<table>
<tr>
<td>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2016 [9].

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 4.0</td>
<td>Fragestellung/Zielsetzung:

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), AWMF-Register-Nummer 043/022OL</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie:</u>

- Modulare Aktualisierung der LL; 3. Update

Evidenzbasierung:
- Syst. Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien in 2006, 2009 für die erste LL-Version; keine weitere LL-Recherche für im Aktualisierungsprozess (aber Berücksichtigung von LL-Updates)
- Syst. Recherche nach RCTs (für vereinzelte Fragestellungen auch inkl. Fallserien) oder Quellen aggregierter Evidenz (HTA-Berichte, systematische Reviews und Metaanalysen) in Medline und den Datenbanken der Cochrane Library zu ausgewählten Fragestellungen
- Für 3. Update wurden 4 Themen priorisiert, die systematisch in Medline und Datenbanken der Cochrane Library recherchiert wurden, u. a zum Thema Therapie des metastasierten PCa mittels früher kombinierter Hormon-Chemotherapie (Recherchedatum: 04/2016)

Konsensbasierung:
- Interdisziplinäre LL-Entwickungsgruppe
- CoI dargelegt und Umgang beschrieben
- Strukturierte Konsensfindung

- Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind weitere modulare Aktualisierungen in einem etwa 2-3 jährlichen Abstand

<u>LoE nach SIGN</u>

<table>
<tr><td></td><td>Beschreibung</td></tr>
<tr><td>1 ++</td><td>Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td></tr>
<tr><td>1 +</td><td>Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td></tr>
<tr><td>1 -</td><td>Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

2 ++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 -	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

(Evidenztabellen verfügbar)

GoR

Empfehlungsgrad	**Beschreibung**	**Syntax**
A	Starke Empfehlung	Soll
B	Empfehlung	Sollte
O	Empfehlung offen	Kann
Statements	Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet u. können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.	
Expertenkonsens (EK)	Als Expertenkonsens (EK) werden Empfehlungen bezeichnet, zu denen keine Recherche nach Literatur durchgeführt wurde. In der Regel adressieren diese Empfehlungen Vorgehensweisen der guten klinischen Praxis, zu denen keine wissenschaftlichen Studien notwendig sind bzw. erwartet werden können. Der Begriff ‚Expertenkonses‘ ersetzt den in den bisherigen Versionen der Leitlinie genutzten Begriff ‚Good Clinical Practice‘ (GCP).	

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

6.4 Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

6.24	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden: • Eine Heilung kann nicht erreicht werden. • Für die weitere Behandlung stehen verschiedene Optionen zur Verfügung.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.25	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollten die therapeutischen Optionen und das therapeutische Vorgehen interdisziplinär beraten und festgelegt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 76 %	

6.26	Empfehlung	modifiziert 2011
Empfehlungsgrad A	Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden: • Symptomatik • Nebenwirkungen der Therapieoptionen • Patientenpräferenz • Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität • Progressionsdynamik • Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 84 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.24, 6.25 und 6.26

Die Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist eine palliative Therapie. Dieser Tatsache ist bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen. Die Patienten sind entsprechend aufzuklären.

6.27	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Behandlungsfähigkeit für Chemotherapie ist keine eindeutig definierte Variable. Es fehlen daher Grenzwerte, ab denen Behandlungsfähigkeit gegeben bzw. nicht gegeben ist.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 98 %	

6.28	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Patienten mit erhöhtem ECOG-Performance-Status (ECOG ≥ 2) oder erniedrigtem Karnofsky-Index (< 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment weisen eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 91 %	

6.29	Statement	neu 2014
Level of Evidence 4	Ein Geriatrisches Assessment ist zur Entscheidungsfindung vor Einleitung einer tumorspezifischen Therapie bei multimorbiden Patienten über 70 Jahre hilfreich.	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.30	Konsensbasierte Empfehlung	2011
EK	Bei Patienten mit progredienter Erkrankung unter chirurgischer oder medikamentöser Kastrationstherapie soll der Serumtestosteronspiegel kontrolliert werden.	

6.4.1. Erstlinientherapie asymptomatische oder gering symptomatische Patienten

6.31	Empfehlung	modifiziert 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens auf der Grundlage von: [760-764].	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Hintergrundinformationen

Zu Empfehlung 6.31

Die Behandlung von Patienten mit ansteigendem PSA-Wert ohne bildgebenden Metastasennachweis war bis zur Aktualisierung 2013 nicht Bestandteil der Leitlinie. In den Studien zur Erstlinientherapie

	mit Docetaxel [761; 762], Abirateron [763] und Sipuleucel-T [764] bei Patienten mit asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung wurden nur Patienten mit metastasierter Erkrankung eingeschlossen. Da es keine Evidenz zur Therapie eines reinen PSA-Rezidivs mit Abirateron, Docetaxel oder Sipuleucel-T gibt, wird ein abwartendes Vorgehen empfohlen. 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) [765-767] und um einen RCT mit wenigen Patienten, die sich von den in diesem Kapitel angesprochenen Patienten stark unterscheiden [768]. Diese Studien wurden in unterschiedlichen Patientenpopulationen mit PSA-Rezidiv durchgeführt. Während laut Taylor [765] die Unterbrechung der Androgendeprivation prognostisch ungünstig erscheint, kann Hussain diesen Zusammenhang nicht herstellen [767]. Bei Fowler [766] und Manni [768] 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 Androgendeprivation nicht zu. Es ist daher nicht möglich, eine evidenzbasierte Empfehlung zu geben. In der niederländischen Leitlinie von 2007 [158] wurde im Konsens entschieden, dass eine bestehende Androgendeprivation auch bei Rezidiv fortgeführt werden soll, während die EAU-Leitlinie [389] das genaue Gegenteil empfiehlt. Die NICE-Leitlinie [104] äußert sich zum Thema nicht in einer Empfehlung. Zahlreiche Substanzen sind zur sekundären Hormondeprivation des unter primärer Androgendeprivation progredienten Prostatakarzinoms getestet worden (z. B. Kortikosteroide, Ketoconazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol). Nicht alle genannten Substanzen sind für diese Indikation zugelassen. Ketoconazol war in der EU für die Behandlung von Pilzinfektionen zugelassen. Aufgrund der Lebertoxizität wurde die Zulassung 2013 widerrufen. Von den genannten Substanzen zeigte sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte [769; 770]. 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 [771]. 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 lindern als auch die Lebensqualität vorübergehend bessern [772]. Eine Reihe von Einzelfallberichten und Fallserien zeigen bei einem Teil der Patienten einen Rückgang des PSA-Wertes nach dem Absetzen einer medikamentösen Androgendeprivation [773-777]. Die Experten schätzen diese Evidenz als so schwach ein, dass die Beendigung der Androgendeprivation nicht als gleichwertige Therapieoption zu Beibehaltung bzw. Modifikation der Androgendeprivation angesehen wird. Das Risiko einer Progredienz unter Absetzen der Androgendeprivation wird als so hoch eingeschätzt, dass diese Option nicht empfohlen wird. 104. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. 2008 [cited: 2011 Jan 27]. Available from: http://www.nice.org.uk/Guidance/CG58 158. Dutch Urological Association. Prostate Cancer. Nation-wide guideline. Version 1.0. Maastricht: Dutch Urological Association; 2007. 389. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F, European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on prostate cancer. Arnhem: EAU; 2011. 761. Tannock IF, de WR, 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 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15470213. 762. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(2):242-5 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182665. 763. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de SP, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van PH, Mukherjee SD, Suttmann H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. The New England journal of medicine 2013;368(2):138-48 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228172, DOI: 10.1056/NEJMoa1209096. 764. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. The New England journal of medicine 2010;363(5):411-22 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818862, DOI: 10.1056/NEJMoa1001294. 765. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11(11):2167-72 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229130. 766. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. Journal of Urology 1981;126(3):372-5 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7277602. 767. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1994;12(9):1868-75 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8083710. 768. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hershey D, Gordon R, . Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol 1988;6(9):1456-66 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047336. 769. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. Journal of Urology 2006;175(1):27-34 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406864. 770. Smith DC. Secondary hormonal therapy. Semin Urol Oncol 1997;15(1):3-12

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9050134.

771. 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 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21285990, DOI: 10.1038/sj.bjc.6606102.

772. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2001;19(1):62-71 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11134196.

773. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. Journal of Urology 1993;149(3):607-9 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7679759.

774. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11(8):1566-72 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7687666.

775. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. Journal of Urology 1995;153(6):1946-7 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7538601.

776. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. J Clin Oncol 1997;15(1):382-8 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996165.

777. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. Urology 1994;43(3):408-10 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7510915.

6.4.2. Erstlinientherapie symptomatische Patienten

6.41	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad A	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

6.42	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: • Abirateron • Chemotherapie, wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist • Radium-223 bei ossärer Metastasierung • Steroide (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Bisphosphonate/Denosumab bei ossärer Metastasierung allein oder in Kombination mit 1.-4., siehe auch Empfehlung 6.53	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens basierend auf [761-763; 786].	
	Gesamtabstimmung: 95 %	

Zu Empfehlung 6.41 und 6.42

	Wie in Statement 6.28 beschrieben, weisen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2, Karnofsky-Index < 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatrischen Assessment eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG ≥ 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Radium-223 (ECOG: 0-2) und Docetaxel (Karnofsky-Index ≥ 60 %) waren keine oder nur wenige Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand eingeschlossen. Daher wird für diese Patienten eine symptombezogene Therapie empfohlen. Des Weiteren können als Erstlinientherapie zusätzlich verschiedene Therapieoptionen angeboten werden. Hinweise bzw. Einschränkungen bei den Therapieoptionen werden in den Hintergrundtexten zu den Empfehlungen 6.37-6.40 diskutiert. Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel, Mitoxantron oder Estramustin angeboten werden.
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 [12]. Prostate Cancer	Fragestellung/Zielsetzung: Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des PCA
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Update der LL von 2016. Suchzeitraum: in PubMed zwischen 09/2015 und 09/2016 The search results were narrowed by selecting studies in humans published in English. Results were confined to the following article types: Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Guideline; Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; and Validation Studies. The PubMed search resulted in 301 citations and their potential relevance was examined. The data from key PubMed articles and articles from additional sources deemed relevant to these guidelines and discussed by the panel have been included in this updated Discussion section. Recommendations for which high-level evidence was lacking were based on panel review of lower-level evidence and expert opinion. GoR, LoE:

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

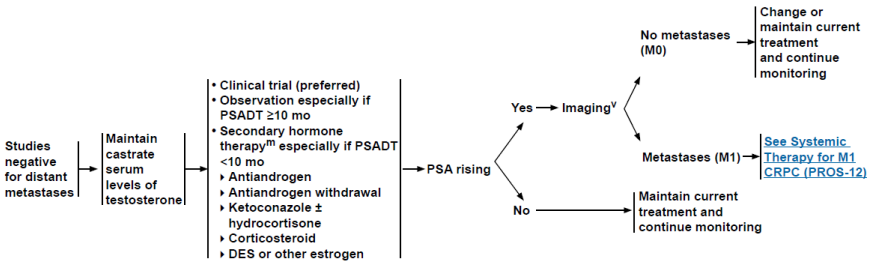
All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

Methodische Hinweise

- Repräsentativität der Gremien unklar
- ob formalisierte Konsensusverfahren angewendet werden ist unklar
- industriefinanziert
- Bewertung der Studien unklar

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RECURRENT PROSTATE CANCER



[m] See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F).
[v] Imaging should include chest x-ray, bone scan, and abdominal/pelvic CT or MRI with and without contrast. Consider C-11 choline PET/CT. See Principles of Imaging (PROS-B).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Clinically Localized Disease (PROS-2 through PROS-6), Biochemical Failure Without Metastases OR for Metastatic Castration-Naïve Disease (PROS-8 through PROS-10):

- LHRH agonist alone
  - Goserelin
  - Histrelin
  - Leuprolide
  - Triptorelin
- LHRH agonist (as above) plus first-generation antiandrogen
  - LHRH agonist plus nilutamide
  - LHRH agonist plus flutamide
  - LHRH agonist plus bicalutamide
- LHRH agonist (as above) plus second-generation antiandrogen
  - LHRH agonist plus enzalutamide
- LHRH antagonist
  - Degarelix

Secondary Hormone Therapy for M0 or M1 Castration-Recurrent Disease (PROS-11 through PROS-14):

- First-generation antiandrogen
  - Nilutamide
  - Flutamide
  - Bicalutamide
- Second-generation antiandrogen
  - Enzalutamide
- Ketoconazole
- Ketoconazole plus hydrocortisone
- Corticosteroids (hydrocortisone, prednisone, dexamethasone)
- DES or other estrogen

Systemic Therapy For M1 Castration-Recurrent Disease (PROS-12 through PROS-14):

- Second generation antiandrogen
  - Enzalutamide (category 1; category 2A if prior therapy with abiraterone)
- Androgen biosynthesis inhibitor
  - Abiraterone + prednisone (category 1; category 2A for initial treatment of disease with visceral metastases or if prior therapy with enzalutamide)

ADT for Clinically Localized Disease

- Neoadjuvant ADT for RP is strongly discouraged outside of a clinical trial.
- ADT should not be used as monotherapy in clinically localized prostate cancer.
- Giving ADT before, during, and/or after radiation prolongs survival in selected radiation-managed patients.
- Studies of short-term (4–6 mo) and long-term (2–3 y) neoadjuvant ADT all have used complete androgen blockade. Whether the addition of an antiandrogen is necessary requires further study.
- In the largest randomized trial to date using the antiandrogen bicalutamide alone at high dose (150 mg), there were indications of a delay in recurrence of disease but no improvement in survival. Longer follow-up is needed.
- In one randomized trial, immediate and continuous use of ADT in men with positive nodes following RP resulted in significantly improved overall survival compared to men who received delayed ADT. Therefore, such patients should be considered for immediate ADT.
- Many of the side effects of continuous ADT are cumulative over time on ADT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

ADT for Biochemical Failure Without Metastases

- The timing of ADT for patients whose only evidence of cancer is a rising PSA is influenced by PSA velocity, patient anxiety, the short- and long-term side effects of ADT, and the underlying comorbidities of the patient.
- Most patients will have a good 15-year prognosis, but their prognosis is best approximated by the absolute level of PSA, the rate of change in the PSA level (PSADT), and the initial stage, grade, and PSA level at the time of definitive therapy.
- Earlier ADT may be better than delayed ADT, although the definitions of early and late (what level of PSA) are controversial. Since the benefit of early ADT is not clear, treatment should be individualized until definitive studies are done. Patients with a shorter PSADT (or a rapid PSA velocity) and an otherwise long life expectancy should be encouraged to consider ADT earlier.
- Some patients are candidates for salvage after biochemical failure, which may include radiation after failed operation or RP or cryosurgery after failed radiation.
- Men with prolonged PSADTs (>12 mo) and who are older are candidates for observation.
- Men who choose ADT should consider intermittent ADT. A phase 3 trial that compared intermittent to continuous ADT showed that intermittent ADT was not inferior to continuous ADT with respect to survival, and quality of life was better for the intermittent ADT arm. The 7% increase in prostate cancer deaths in the intermittent ADT arm was balanced by more non-prostate cancer deaths in the continuous ADT arm. An unplanned subset analysis showed that men with Gleason sum 8–10 prostate cancer in the continuous arm had a median overall survival that was 14 mo longer (8 y) than those in the intermittent arm (6.8 y).

ADT for Metastatic Disease

- ADT is the gold standard for men with metastatic prostate cancer.
- A phase 3 trial compared continuous ADT to intermittent ADT, but the study could not demonstrate non-inferiority for survival. However, quality-of-life measures for erectile function and mental health were better in the intermittent ADT arm after 3 months of ADT compared to the continuous ADT arm.
- In addition, three meta-analyses of randomized controlled trials failed to show a difference in survival between intermittent and continuous ADT.
- Close monitoring of PSA and testosterone levels and possibly imaging is required when using intermittent ADT, especially during off-treatment periods, and patients may need to switch to continuous ADT upon signs of disease progression.

Optimal ADT

- LHRH agonist or antagonist (medical castration) and bilateral orchiectomy (surgical castration) are equally effective.
- Combined androgen blockade (medical or surgical castration combined with an antiandrogen) provides modest to no benefit over castration alone in patients with metastatic disease.
- Antiandrogen therapy should precede or be co-administered with LHRH agonist and be continued in combination for at least 7 days for patients with overt metastases who are at risk of developing symptoms associated with the flare in testosterone with initial LHRH agonist alone.
- Antiandrogen monotherapy appears to be less effective than medical or surgical castration and is not recommended.
- No clinical data support the use of finasteride or dutasteride with combined androgen blockade.
- Patients who do not achieve adequate suppression of serum testosterone (less than 50 ng/dL) with medical or surgical castration can be considered for additional hormonal manipulations (with estrogen, antiandrogens, LHRH antagonists, or steroids), although the clinical benefit remains uncertain. The optimal level of serum testosterone to effect "castration" has yet to be determined.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Secondary Hormone Therapy

- Androgen receptor activation and autocrine/paracrine androgen synthesis are potential mechanisms of recurrence of prostate cancer during ADT (CRPC). Thus, castrate levels of testosterone should be maintained while additional therapies are applied.
- Once the tumor becomes resistant to initial ADT, there are a variety of options that may afford clinical benefit. The available options are based on whether the patient has evidence of metastases by imaging, M0 CRPC (non-metastatic) vs. M1 CRPC (metastatic), and whether or not the patient is symptomatic.
- In the setting in which patients have no or minimal symptoms, administration of secondary hormonal therapy including addition of, or switching to, a different anti-androgen (flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide), addition of adrenal/paracrine androgen synthesis inhibitors (ketoconazole with or without hydrocortisone or abiraterone with prednisone), or use of an estrogen, such as DES, can be considered. Ketoconazole ± hydrocortisone should not be used if the disease progressed on abiraterone.
- DES has cardiovascular and thromboembolic side effects at any dose but frequency is dose and agent dependent. DES should be initiated at 1 mg/d and increased, if necessary, to achieve castrate levels of serum testosterone (<50 ng/dL). Other estrogens delivered topically or parenterally may have less frequent side effects but data are limited.
- In a randomized controlled trial in the setting of M1 CRPC prior to docetaxel chemotherapy, abiraterone (1000 mg daily on an empty stomach) and low-dose prednisone (5 mg BID) compared to prednisone alone improved radiographic progression-free survival (rPFS), time to initiation of chemotherapy, time to onset or worsening of pain, and time to deterioration of performance status. An improvement in overall survival was demonstrated. Use of abiraterone and prednisone in this setting is a category 1 recommendation. The side effects of abiraterone that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, atrial fibrillation, congestive heart failure, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use.
- A phase 3 study of docetaxel-naive men showed that enzalutamide (160 mg daily) resulted in significant improvement in rPFS and overall survival. The use of enzalutamide in this setting is category 1. The side effects of enzalutamide that require long-term monitoring include fatigue, diarrhea, hot flashes, headache, and seizures (reported in 0.9% of men on enzalutamide).
- Both randomized trials of abiraterone and enzalutamide in the pre-docetaxel setting were conducted in men who had no or minimal symptoms due to M1 CRPC. How these agents compare to docetaxel for pain palliation in this population of patients is not clear. Both drugs have palliative effects in the post-docetaxel setting. Both abiraterone and enzalutamide are approved in this setting and have category 1 recommendations. Both drugs are suitable options for men who are not good candidates to receive docetaxel.
- In the post-docetaxel CRPC population, enzalutamide and abiraterone plus prednisone have been shown to extend survival in randomized controlled trials. Therefore, each agent has a category 1 recommendation.
- Two randomized clinical trials (STRIVE and TERRAIN) showed that 160 mg/d enzalutamide improved progression-free survival compared with 50 mg/d bicalutamide in men with treatment-naïve CRPC and, therefore, enzalutamide may be the preferred option in this setting. However, bicalutamide can still be considered in some patients, given the different side-effect profiles of the agents and the increased cost of enzalutamide.
- Evidence-based guidance on the sequencing of these agents in either pre- or post-docetaxel remains unavailable.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PRINCIPLES OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY

Monitor/Surveillance

- ADT has a variety of adverse effects including hot flashes, loss of libido and erectile dysfunction, shrinkage of penis and testicles, loss of muscle mass and strength, fatigue, depression, hair loss, osteoporosis, greater incidence of clinical fractures, obesity, insulin resistance, alterations in lipids, and greater risk for diabetes and cardiovascular disease. Patients and their medical providers should be advised about these risks prior to treatment.
- Screening and treatment for osteoporosis are advised according to guidelines for the general population from the National Osteoporosis Foundation (www.nof.org). The National Osteoporosis Foundation guidelines include recommendations for: 1) supplemental calcium (1200 mg daily) and vitamin D3 (800–1000 IU daily) for all men >50 y of age; and 2) additional treatment for men when the 10-y probability of hip fracture is ≥3% or the 10-y probability of a major osteoporosis-related fracture is ≥20%. Fracture risk can be assessed using FRAX®, the algorithm recently released by WHO. ADT should be considered "secondary osteoporosis" when using the FRAX® algorithm. Treatment options to increase bone density, a surrogate for fracture risk in men without metastases, include denosumab (60 mg SQ every 6 mo), zoledronic acid (5 mg IV annually), and alendronate (70 mg PO weekly).
- A baseline DEXA scan should be obtained before starting therapy in men at increased risk for fracture based on FRAX® screening.

A follow-up DEXA scan after 1 year of therapy is recommended by the International Society for Clinical Densitometry, although there is no consensus on the optimal approach to monitoring the effectiveness of drug therapy. Use of biochemical markers of bone turnover to monitor response to therapy is not recommended. The serum level of 25-hydroxy vitamin D and average daily dietary intake of vitamin D will assist the nutritionist in making a patient-specific recommendation for vitamin D supplementation. There are currently no guidelines on how often to monitor vitamin D levels. However, for those who require monitoring with DEXA scans, it makes sense to check the serum vitamin D level at the same time.

- Denosumab (60 mg SQ every 6 mo), zoledronic acid (5 mg IV annually), and alendronate (70 mg PO weekly) increase bone mineral density, a surrogate for fracture risk, during ADT for prostate cancer. Treatment with either denosumab, zoledronic acid, or alendronate sodium is recommended when the absolute fracture risk warrants drug therapy.
- Screening for and intervention to prevent/treat diabetes and cardiovascular disease are recommended in men receiving ADT. These medical conditions are common in older men and it remains uncertain whether strategies for screening, prevention, and treatment of diabetes and cardiovascular disease in men receiving ADT should differ from the general population.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2017, 03/21/17 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2017, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®

CRPC without Signs of Metastasis

Clinical trial is the preferred choice for patients with CRPC and no signs of distant metastasis (M0). Observation is another option especially if PSA doubling time is ≥10 months since these patients will have a relatively indolent disease history.[471] Secondary hormone therapy is an option mainly for patients with shorter PSA doubling time (<10 months), because the androgen receptor may remain active. Patients whose disease progresses on combined androgen blockade should have the anti-androgen discontinued to exclude an "anti-androgen withdrawal response."[472,473] Secondary hormone therapy can be an anti-androgen for patients who initially received medical or surgical castration, anti-androgen withdrawal, ketoconazole (adrenal enzyme inhibitor) with or without hydrocortisone, corticosteroid, diethylstilbestrol (DES), or other estrogen.[474,475] However, none of these strategies has yet been shown to prolong survival in randomized clinical trials in men who have not yet received docetaxel-based chemotherapy.

471. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23:2918-2925. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850.

472. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. J Urol 1993;150:908-913. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7688437.

473. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). Cancer 2008;112:2393-2400. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18383517.

474. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). J Clin Oncol

<table>
<tr><td></td><td>2004;22:1025-1033. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604.

475. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. J Clin Oncol 2004;22:3705-3712. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15289492.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Mottet N et al., 2016 [10].

EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer</td><td>Fragestellung/Zielsetzung:
The European Association of Urology (EAU) Prostate Cancer Guidelines Panel have prepared this guidelines document to assist medical professionals assess the evidence-based management of prostate cancer (PCa).</td></tr>
<tr><td>Methodik

Grundlage der Leitlinie

• The Prostate Cancer Guidelines Panel consists of an international multidisciplinary group of urologists, radiation oncologists, medical oncologists, a radiologist, a pathologist and a patient representative.

• New and relevant evidence has been identified, collated and appraised through a structured assessment of the literature and incorporated in all chapters of the 2016 EAU PCa Guidelines.

• Specific sections of the text have been updated based on a systematic review questions prioritised by the Guidelines Panel. These reviews were performed using standard Cochrane systematic review methodology

• Update von 2014

• Suchzeitraum: bis April 24th 2015

LoE und GoR

A classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence

Table 1: Level of evidence*

<table><tr><th>Level</th><th>Type of evidence</th></tr><tr><td>1a</td><td>Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials</td></tr><tr><td>1b</td><td>Evidence obtained from at least one randomised trial</td></tr><tr><td>2a</td><td>Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation</td></tr><tr><td>2b</td><td>Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study</td></tr><tr><td>3</td><td>Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports</td></tr><tr><td>4</td><td>Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities</td></tr></table>*Modified from Sackett, et al. (1).</td></tr>
</table>

Table 2: Grade of recommendation*

Grade	Nature of recommendations
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

Modified from Sackett, et al. (1).

Sonstige methodische Hinweise

Studiencharakteristika sowie Qualitätsbeurteilung nicht gelistet.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

6.11 Treatment: Castration-resistant PCa (CRPC)

6.11.2 Definition of progressing PCa after castration

Frequent post-treatment PSA surveillance has resulted in earlier detection of progression. Although approximately one-third of men with a rising PSA will develop bone metastases within 2 years [825], there are no available studies suggesting a benefit for immediate treatment.

In men with CRPC and no detectable clinical metastases, baseline PSA level, PSA velocity and PSA doubling time have been associated with time to first bone metastasis, bone metastasis-free and OS [825, 826]. These factors may be used when deciding which patients should be evaluated for metastatic disease. A consensus statement by the PCa Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) group [827] suggested a bone scan when the PSA reached 2 ng/mL and if this was negative it should be repeated when the PSA reached 5 ng/mL and again after every doubling of the PSA based on PSA-testing every 3 months for asymptomatic men. Symptomatic patients should undergo relevant investigation regardless of PSA level.

The rest of this Section focuses on management of men with proven metastatic CRPC (mCRPC).

6.11.10 Summary of evidence and guidelines for life-prolonging treatments of castrate-resistant PCa

Summary of evidence	LE
No definitive strategy regarding treatment choice (which drug/drug family first) can be devised	4
No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary treatment (i.e. hormone therapy or chemotherapy) as no clear predictive factors exist.	3

Recommendation	LE	GR
Ensure that testosterone levels are confirmed to be < 50 ng/mL, before diagnosing CRPC.	4	A
Do not treat patients for non-metastatic CRPC outside of a clinical trial.	3	A

	In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. *Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.* — 2a — A 6.11.11 Guidelines for cytotoxic treatment in castrate-resistant PCa **Recommendation** — **LE** — **GR** In non-metastatic CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting. — 3 — B 825. Smith, M.R., et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol, 2005. 23: 2918. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15860850 826. Smith, M.R., et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer, 2011. 117: 2077. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523719 827. Crawford, E.D., et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. Urology, 2014. 83: 664. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24411213
Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2015 [1]. Prostate cancer	Fragestellung/Zielsetzung: The purpose of this guideline is to describe the appropriate management and follow up strategies for prostate cancer.
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in Evidenztabellen von „Knowledge Management Specialists“, informale Konsensusprozesse, kein Graduierungssystem Update: originally developed in January, 2005; revised in January 2009, January 2011, September 2013, and October 2014 and March 2015 Suchzeitraum: for the 2015 update, no formal literature review conducted; for the 2014 update, the Pubmed searched from 2010 to 2014; only phase III trials evaluated for inclusion
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise **Stage M+ Castrate Resistant Disease** … With regards to systemic therapy, it is important to note that chemotherapy is not indicated in patients without evidence of metastatic disease on imaging whose only have manifestation of hormone insensitive disease is a rising PSA. …
Cookson MS et al.,	Fragestellung/Zielsetzung: The goal of this Guideline is to provide evidence based

2013 [3]. **American Urological Association** Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline **Sowie:** **Cookson MS et al., 2015 [2].** **American Urological Association** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment	recommendations for the treatment of CRPC. Given that this is a rapidly evolving field, this guideline should be used in conjunction with recent systematic literature reviews and an understanding of the individual patient's treatment goals. In all cases, the patient's preferences and personal goals should be considered when choosing therapy. Although we are discussing castration-resistant disease, we support the standard of care to maintain castrate testosterone levels even in the face of castration-resistant disease. Index patient 1: Asymptomatic non-metastatic CRPC
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Leitlinienpanel aus Mitgliedern der American Urological Association Education and Research, Inc. (AUA); systematische Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung, Konsensusverfahren nicht näher beschrieben, Peer-Review-Verfahren, Interessenkonflikte offengelegt Suchzeitraum: The search strategy was developed and executed by reference librarians and methodologists and spanned across multiple databases including Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials and Scopus. The evidence report was limited to English-language, peer-reviewed literature published between January 1996 and February 2013. Comprehensive searches of several databases from February 2013 to February 2014 (2014 amendment) and February 2014 to February 2015 (2015 amendment). LoE / GoR: AUA Nomenclature: Linking Statement Type to Evidence Strength. The AUA nomenclature system explicitly links statement type to body of evidence strength and the Panel's judgment regarding the balance between benefits and risks/burdens (see Table 1).The framework of rating the quality of evidence is an adaptation and modification of the GRADE framework (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation). In this adaptation, the AUA rates the quality of evidence as high, moderate or low (A, B or C).

Table 1: AUA Nomenclature Linking Statement Type to Evidence Strength
Standard: Directive statement that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be taken based on Grade A or B evidence
Recommendation: Directive statement that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be taken based on Grade C evidence
Option: Non-directive statement that leaves the decision regarding an action up to the individual clinician and patient because the balance between benefits and risks/burdens appears equal or appears uncertain based on Grade A, B, or C evidence
Clinical Principle: a statement about a component of clinical care that is widely agreed upon by urologists or other clinicians for which there may or may not be evidence in the medical literature
Expert Opinion: a statement, achieved by consensus of the Panel, that is based on members' clinical training, experience, knowledge, and judgment for which there is no evidence

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Index Patient 1: Asymptomatic non-metastatic CRPC

Guideline Statement 1.

Clinicians should recommend observation with continued androgen deprivation to patients with non-metastatic CRPC. (Recommendation; Evidence Level Grade C)

Discussion:

In men with non-metastatic CRPC, no treatment has been shown to prolong OS. Since all agents have potential side effects and no treatment has been shown to extend survival, we must first do no harm. As such, it is the panel judgment that no treatment (i.e. observation) other than continued androgen deprivation therapy (ADT) be the recommended treatment based upon the lack of any data to refute this recommendation. Given the lack of data showing that any treatment in this disease setting meaningfully impacts clinical outcome, there is a strong panel judgment that patients should be encouraged to enter clinical trials, when available.

Guideline Statement 2.

	Clinicians may offer treatment with first- generation anti-androgens (flutamide, bicalutamide and nilutamide) or first generation androgen synthesis inhibitors (ketoconazole+steroid) to select patients with non-metastatic CRPC who are unwilling to accept observation. (Option; Evidence Level Grade C) Discussion: While it is the panel's judgment that observation is the most appropriate treatment for this patient population, some patients in this setting may be uncomfortable with treatment with systematic ADT alone and may wish to initiate additional treatment despite the lack of good evidence with regards to their benefits and harms in this setting. *Anti-androgens:* Though anti-androgens (flutamide, bicalutamide and nilutamide) are commonly used, these agents can be associated with side effects including gastrointestinal upset and liver toxicity. Though some small single-arm non-randomized studies suggest a PSA benefit,[17-22] the actual PSA benefit appears modest with PSA declines >50% occurring typically in 20-40% of men with a median duration measured in several months. In addition, anti-androgen withdrawal has been used as an option in this setting. There are no randomized studies of either anti-androgens or anti-androgen withdrawal compared to observation, and as such there is a lack of data suggesting any meaningful clinical benefit, such as delayed disease progression, improved QOL or OS compared to the recommended treatment of observation. As such, the data associated with this statement rated a C-level. There are no published reports of the newest generation of oral anti-androgens in this patient population. Though the mechanism of action appears similar to previously-studied anti-androgens, given the lack of data, the efficacy and side effect profile of this newer generation of anti-androgens in this population is unknown. *Androgen synthesis inhibitors (ketoconazole):* The oral androgen synthesis inhibitor ketoconazole is often used for men with non-metastatic CRPC. Ketoconazole is a weak inhibitor of CYP11A and CYP17A and suppresses the synthesis of adrenal and tumor tissue androgens. Ketoconazole can be associated with nausea and hepatotoxicity and must be given with replacement steroids. There are numerous single-arm studies[23-29] that show PSA response rates (>50% decline in PSA) of 30-60% with typical responses around 50%. Only one published report[30] of abiraterone + prednisone included men with non- metastatic CRPC. Since only four men with non-metastatic CRPC were included in this study, it prevents any meaningful conclusions for the use of such a treatment in this

patient population. Additional androgen synthesis inhibitors are available or in development, but there is currently no data to support their use in this patient population.

17. Fujii Y, Kawakami S, Masuda H et al: Deferred combined androgen blockade therapy using bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer during androgen deprivation monotherapy. BJU Int 2006; 97: 1184.

18. Fujikawa K, Matsui Y, Fukuzawa S et al: Prostate-specific antigen levels and clinical response to flutamide as the second hormone therapy for hormone-refractory prostate cancer. Eur Urol 2000; 37: 218.

19. Kojima S, Suzuki H, Akakura K et al: Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. J Urol 171: 679.

20. Miyake H, Hara I and Eto H: Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. BJU Int 2005; 96: 791.

21. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D et al: Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer (AIPC). J Clin Oncol 2005; 23: 4683.

22. Nishimura K, Arichi N, Tokugawa S et al: Effects of flutamide as a second-line agent for maximum androgen blockade of hormone refractory prostate cancer. Int J Urol 2007; 14: 264.

23. Harris KA, Weinberg V, Bok RA et al: Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. J Urol 2002; 168: 542.

24. Nakabayashi M, Xie W, Regan MM et al: Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer. Cancer 2006; 107: 975.

25. Ngo LS, Yeo A, Wong AS et al: Efficacy of low-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer patients at the National Cancer Centre and The Cancer Institute, Singapore. Ann Acad Med Singapore 2007; 36: 811.

26. Scholtz M, Jennrich R, Strum S et al: Long-term outcome in men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. J Urol 2005; 173: 1947.

27. Small EJ, Baron A and Bok R: Simultaneous antiandrogen withdrawal and treatment with ketoconazole and hydrocortisone in patients with advanced prostate carcinoma. Cancer 1997; 80: 1755.

28. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ et al: Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res 2009; 15: 7099.

29. Wilkinson S and Chodak G: An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. Eur Urol 2004; 45: 581.

30. Attard G, Reid AHM, A'Hern R et al: Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 3742.

Guideline Statement 3.

Clinicians should not offer systemic chemotherapy or immunotherapy to patients with non-metastatic CRPC outside the context of a clinical trial. (Recommendation; Evidence Level Grade C)

Discussion:

The past few years have seen a plethora of new treatments for men with mCRPC. Indeed, multiple agents have been shown to prolong survival for men with mCRPC. However, there is no data to support their use in this non-metastatic CRPC patient population. Thus, the panel strongly recommends against this practice due to a lack of outcome data in the non-metastatic disease setting.

Of the classes of agents recommended against, only denosumab

	has been systematically studied in this non-metastatic state. Denosumab 120 mg subcutaneously monthly, which in a placebo-controlled randomized trial,[11] was shown to modestly delay the development of radiographically detected bone metastases, but it did not impact QOL or OS. This agent showed only a modest delay in bone metastases of three months and was specifically denied approval by the FDA for this indication. It was associated with significant side-effects, including osteonecrosis of the jaw. Thus, monthly denosumab is not indicated for non-metastatic CRPC. Thus, the primary reason the panel recommends against the routine use of these agents in this patient population is concerns about toxicity. All of the agents not recommended have the potential for significant toxicity. While this toxicity may be greater for some classes (i.e. chemotherapy) than others, all of these agents have the potential to harm patients. Thus, the combination of no known benefit with known and potentially serious harms results in a recommendation not to use these agents. 11. Smith MR, Saad F, Coleman R et al: Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2012; 379: 39.
Department of Health (Ireland), 2015 [4]. **National Cancer Control Programme (NCCP)** Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. National Clinical Guideline No. 8.	Fragestellung/Zielsetzung: Clinical question 2.7.3 Should androgen deprivation therapy be continued in patients who develop castration resistant prostate cancer? Clinical question 2.7.4 Is secondary hormone therapy beneficial in patients with castration resistant prostate cancer? Clinical question 2.7.5 Which treatment options are beneficial for patients with castration resistant prostate cancer?
	Methodik Grundlage der Leitlinie: Step 1: Develop clinical questions, Step 2: Search for the evidence, Step 3: Appraise the literature for validity & applicability, Step 4: Formulation and grading of recommendations, National Stakeholder Review, International Expert Review, CoI-Erklärungen der Mitglieder standardisiert erfasst und diskutiert, Suchzeitraum: September 2014 LoE:

Table 3 Levels of evidence for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias.
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies. High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies (e.g. case reports, case series).
4	Expert opinion.

GoR:

Table 4 Grades of recommendations for interventional studies (SIGN grading system 1999-2012)

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Note: the grade of recommendation does not necessarily reflect the clinical importance of the recommendation.

Freitext/Empfehlungen/Hinweise

Clinical question 2.7.3

Should androgen deprivation therapy be continued in patients who develop castration resistant prostate cancer?

Recommendation 2.7.3.1	Grade
Androgen deprivation therapy should be continued indefinitely in these patients.	D

Good practice point
When men with prostate cancer develop biochemical evidence of castration resistant prostate cancer, their treatment options should be discussed by the urological cancer multidisciplinary team with a view to seeking an oncologist and/or specialist palliative care opinion, as appropriate.

Evidence statement

The current EAU guideline (Mottet et al., 2014) addressed this question.

Eventually men with prostate cancer show evidence of disease progression despite castration. In this situation continued testicular androgen suppression in castration resistant prostate cancer (CRPC) is debatable, as suggested by Manni et al., (1988). (Mottet et al., 2014)

These data have been challenged by two trials that showed only a marginal survival benefit for patients remaining on luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues during second-and third-line therapies (Taylor et al., 1993, Hussain et al., 1994). However, in the absence of prospective data, the modest potential benefits of a continuing castration outweigh the minimal risk of treatment. In addition nearly all subsequent treatments have been studied in men with ongoing androgen suppression and therefore it should be continued indefinitely in these patients. (Mottet et al., 2014)

HUSSAIN, M., WOLF, M., MARSHALL, E., CRAWFORD, E. D. & EISENBERGER, M. 1994. Effects of continued androgendeprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol, 12, 1868-75.

MANNI, A., BARTHOLOMEW, M., CAPLAN, R., BOUCHER, A., SANTEN, R., LIPTON, A., HARVEY, H., SIMMONDS, M., WHITEHERSHEY, D. & GORDON, R. 1988. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol, 6, 1456-66.

MOTTET, N., BASTIAN, P.J., BELLMUNT, J., VAN DEN BERGH, R.C.N, BOLLA, M., VAN CASTEREN, N.J., CORNFORD, P., JONIAU, S., MASON, M.D., MATVEEV, V., VAN DER KWAST, T.H., VAN DER POEL, H., ROUVIÈRE, O., WIEGEL, T., MEMBERS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY (EAU) GUIDELINES OFFICE. 2014. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.

TAYLOR, C. D., ELSON, P. & TRUMP, D. L. 1993. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol, 11, 2167-72.

Clinical question 2.7.4

Is secondary hormone therapy beneficial in patients with castration resistant prostate cancer?

Recommendation 2.7.4.1	Grade	Resource Implications
For men with castration resistant prostate cancer, second line hormone therapy should be considered.	A	–

Recommendation 2.7.4.2	Grade	Resource Implications
For men with castration resistant prostate cancer in whom chemotherapy is **not** yet clinically indicated, there is strong clinical data supporting the efficacy of abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide.	A	Enzalutamide is licensed for this indication in the ROI and is currently being reviewed by the HSE under the pricing and reimbursement framework agreed by the DOH with the pharmaceutical industry.

Recommendation 2.7.4.3	Grade	Resource Implications
For men with castration resistant prostate cancer, whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen, there is strong clinical data supporting the efficacy of abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide.	A	–

Anmerkung: In allen im “Evidence statement” genannten RCTs wurden Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom untersucht.

Evidence statement

The current NCCN (2014) guideline and four RCTs (Beer et al., 2014, Logothetis et al., 2012, Ryan et al., 2013, Scher et al., 2012) addressed this question.

In the setting in which patients are docetaxel naïve and have no or

	minimal symptoms, administration of secondary hormonal manipulations including the addition of, or switching to, a different antiandrogen (flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide), addition of adrenal/paracrine androgen synthesis inhibitors (ketoconazole or abiraterone (+ predisone)), or use of an oestrogen, such as diethylstilbestrol (DES), can be considered. (NCCN, 2014) Ryan et al., (2013) found that abiraterone improved radiographic progression-free survival (16.5 months with abiraterone-prednisone and 8.3 months with prednisone alone; hazard ratio for abiraterone-prednisone vs. prednisone alone, 0.53; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.62; P<0.001), showed a trend toward improved overall survival (25% decrease in the risk of death in the abiraterone-prednisone group, median not reached, vs. 27.2 months for prednisone alone; hazard ratio, 0.75; 95% CI, 0.61 to 0.93; P=0.01), and significantly delayed clinical decline (time to decline, 12.3 vs. 10.9 months; hazard ratio for decline, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.94; P=0.005) and initiation of chemotherapy in patients with metastatic CRPC (mCRPC) (median time to the initiation of cytotoxic chemotherapy was 25.2 months in the abiraterone–prednisone group vs. 16.8 months in the prednisone-alone group; hazard ratio, 0.58; 95% CI, 0.49 to 0.69; P<0.001). In a double-blind, phase 3 study, Beer et al. (2014) randomly assigned 1717 patients to receive either enzalutamide (at a dose of 160 mg) or placebo once daily. The co-primary end points were radiographic progression-free survival and overall survival. The study was stopped after a planned interim analysis showed a benefit of the active treatment. The rate of radiographic progression-free survival at 12 months was 65% among patients treated with enzalutamide, as compared with 14% among patients receiving placebo (81% risk reduction; hazard ratio in the enzalutamide group, 0.19; 95% CI, 0.15 to 0.23; P<0.001). A total of 626 patients (72%) in the enzalutamide group, as compared with 532 patients (63%) in the placebo group, were alive at the data-cutoff date (29% reduction in the risk of death; hazard ratio, 0.71; 95% CI, 0.60 to 0.84; P<0.001). The benefit of enzalutamide was shown with respect to all secondary end points, including time to initiation of cytotoxic chemotherapy (hazard ratio, 0.35), time to first skeletal-related event (hazard ratio, 0.72), a complete or partial soft-tissue response (59% vs. 5%), time to PSA progression (hazard ratio, 0.17), and a rate of decline of at least 50% in PSA (78% vs. 3%) (P<0.001 for all comparisons). Fatigue and hypertension were the most common clinically relevant adverse events associated with enzalutamide treatment. These results showed enzalutamide significantly decreased the risk of

	radiographic progression and death and delayed the initiation of chemotherapy in men with metastatic prostate cancer. Scher et al. (2012) concluded that enzalutamide significantly prolonged the survival of men with mCRPC after chemotherapy (18.4 months (95% confidence interval [CI], 17.3 to not yet reached) in the enzalutamide group versus 13.6 months (95% CI, 11.3 to 15.8) in the placebo group (hazard ratio for death in the enzalutamide group, 0.63; 95% CI, 0.53 to 0.75; P<0.001). In patients with mCRPC previously treated with docetaxel, Logothetis et al. (2012) found abiraterone (+ prednisone) offer significant benefits compared with prednisone alone in terms of pain relief (157 of 349 [45%] patients vs. 47 of 163 [29%] respectively; P=0.0005), delayed pain progression, and prevention of skeletal-related events (time to first skeletal related event: 25.0 months [95% CI 25.0-not estimable] vs. 20.3 months [16.9-not estimable] respectively; P=0.0001). BEER, T. M., ARMSTRONG, A. J., RATHKOPF, D. E., LORIOT, Y., STERNBERG, C. N., HIGANO, C. S., IVERSEN, P., BHATTACHARYA, S., CARLES, J., CHOWDHURY, S., DAVIS, I. D., DE BONO, J. S., EVANS, C. P., FIZAZI, K., JOSHUA, A. M., KIM, C. S., KIMURA, G., MAINWARING, P., MANSBACH, H., MILLER, K., NOONBERG, S. B., PERABO, F., PHUNG, D., SAAD, F., SCHER, H. I., TAPLIN, M. E., VENNER, P. M. & TOMBAL, B. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 371, 424-33. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). 2014. Referenced with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.2.2014. ©National Comprehensive Cancer Network, Inc 2014. All rights reserved. Accessed [September 01, 2014]. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORKP®P, NCCNP®P, NCCN GUIDELINESP®P, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc. LOGOTHETIS, C. J., BASCH, E., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S. A., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., MAINWARING, P. N., STERNBERG, C. N., EFSTATHIOU, E., GAGNON, D. D., ROTHMAN, M., HAO, Y., LIU, C. S., KHEOH, T. S., HAQQ, C. M., SCHER, H. I. & DE BONO, J. S. 2012. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol, 13, 1210-7. RYAN, C. J., SMITH, M. R., DE BONO, J. S., MOLINA, A., LOGOTHETIS, C. J., DE SOUZA, P., FIZAZI, K., MAINWARING, P., PIULATS, J. M., NG, S., CARLES, J., MULDERS, P. F., BASCH, E., SMALL, E. J., SAAD, F., SCHRIJVERS, D., VAN POPPEL, H., MUKHERJEE, S. D., SUTTMANN, H., GERRITSEN, W. R., FLAIG, T. W., GEORGE, D. J., YU, E. Y., EFSTATHIOU, E., PANTUCK, A., WINQUIST, E., HIGANO, C. S., TAPLIN, M. E., PARK, Y., KHEOH, T., GRIFFIN, T., SCHER, H. I. & RATHKOPF, D. E. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 368, 138-48. SCHER, H. I., FIZAZI, K., SAAD, F., TAPLIN, M. E., STERNBERG, C. N., MILLER, K., DE WIT, R., MULDERS, P., CHI, K. N., SHORE, N. D., ARMSTRONG, A. J., FLAIG, T. W., FLECHON, A., MAINWARING, P., FLEMING, M., HAINSWORTH, J. D., HIRMAND, M., SELBY, B., SEELY, L. & DE BONO, J. S. 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 367, 1187-97. <u>Clinical question 2.7.5</u> <u>Which treatment options are beneficial for patients with castration resistant prostate cancer?</u>

Recommendation 2.7.5.1	Grade	Resource Implications
Clinicians should offer treatment with abiraterone (+ prednisone), cabazitaxel or enzalutamide to patients with metastatic castration resistant prostate cancer with good performance status who have received prior docetaxel chemotherapy.	A	–

Recommendation 2.7.5.2	Grade	Resource Implications
Abiraterone (+ prednisone) or enzalutamide may also be considered in patients who have **not** received docetaxel.	A	Enzalutamide is licensed for this indication in the ROI and is currently being reviewed by the HSE under the pricing and reimbursement framework agreed by the DOH and the HSE with the pharmaceutical industry.

Recommendation 2.7.5.3	Grade	Resource Implications
Patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have predominantly bone metastases may benefit from radium-223.	A	–

Anmerkung: In allen im “Evidence statement” genannten RCTs wurden Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom untersucht.

Evidence statement

Six high quality phase III RCTs on the treatment for CRPC, with many therapeutic options in this setting (Beer et al., 2014, De Bono et al., 2011, Logothetis et al., 2012, Parker et al., 2013, Ryan et al., 2013, Scher et al., 2012) addressed this question.

Where there is no evidence of metastases, second-line hormonal options would be preferred to chemotherapy.

BEER, T. M., ARMSTRONG, A. J., RATHKOPF, D. E., LORIOT, Y., STERNBERG, C. N., HIGANO, C. S., IVERSEN, P., BHATTACHARYA, S., CARLES, J., CHOWDHURY, S., DAVIS, I. D., DE BONO, J. S., EVANS, C. P., FIZAZI, K., JOSHUA, A. M., KIM, C. S., KIMURA, G., MAINWARING, P., MANSBACH, H., MILLER, K., NOONBERG, S. B., PERABO, F., PHUNG, D., SAAD, F., SCHER, H. I., TAPLIN, M. E., VENNER, P. M. & TOMBAL, B. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med, 371, 424-33.

DE BONO, J. S., LOGOTHETIS, C. J., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S., CHU, L., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., JR., SAAD, F., STAFFURTH, J. N., MAINWARING, P., HARLAND, S., FLAIG, T. W., HUTSON, T. E., CHENG, T., PATTERSON, H., HAINSWORTH, J. D., RYAN, C. J., STERNBERG, C. N., ELLARD, S. L., FLECHON, A., SALEH, M., SCHOLZ, M., EFSTATHIOU, E., ZIVI, A., BIANCHINI, D., LORIOT, Y., CHIEFFO, N., KHEOH, T., HAQQ, C. M. & SCHER, H. I. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 364, 1995-2005.

LOGOTHETIS, C. J., BASCH, E., MOLINA, A., FIZAZI, K., NORTH, S. A., CHI, K. N., JONES, R. J., GOODMAN, O. B., MAINWARING, P. N., STERNBERG, C. N., EFSTATHIOU, E., GAGNON, D. D., ROTHMAN, M., HAO, Y., LIU, C. S., KHEOH, T. S., HAQQ, C. M., SCHER, H. I. & DE BONO, J. S. 2012. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. Lancet Oncol, 13, 1210-7.

PARKER, C., NILSSON, S., HEINRICH, D., HELLE, S. I., O'SULLIVAN, J. M., FOSSÅ, S. D., CHODACKI, A., WIECHNO, P., LOGUE, J., SEKE, M., WIDMARK, A., JOHANNESSEN, D. C., HOSKIN, P., BOTTOMLEY, D., JAMES, N. D., SOLBERG, A., SYNDIKUS, I., KLIMENT, J., WEDEL, S., BOEHMER, S., DALL'OGLIO, M., FRANZÉN, L., COLEMAN, R., VOGELZANG, N. J., O'BRYAN-TEAR, C. G., STAUDACHER, K., GARCIA-VARGAS, J., SHAN, M., BRULAND, Ø., SARTOR, O. & INVESTIGATORS, A. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med, 369, 213-23.

RYAN, C. J., SMITH, M. R., DE BONO, J. S., MOLINA, A., LOGOTHETIS, C. J., DE SOUZA, P., FIZAZI, K., MAINWARING, P., PIULATS, J. M., NG, S., CARLES, J., MULDERS, P. F., BASCH, E., SMALL, E. J., SAAD, F., SCHRIJVERS, D., VAN POPPEL, H., MUKHERJEE, S. D., SUTTMANN, H., GERRITSEN, W. R., FLAIG, T. W., GEORGE, D. J., YU, E. Y., EFSTATHIOU, E., PANTUCK, A., WINQUIST, E., HIGANO, C. S., TAPLIN, M. E., PARK, Y., KHEOH, T., GRIFFIN, T., SCHER, H. I. & RATHKOPF, D. E. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med, 368, 138-48.

	SCHER, H. I., FIZAZI, K., SAAD, F., TAPLIN, M. E., STERNBERG, C. N., MILLER, K., DE WIT, R., MULDERS, P., CHI, K. N., SHORE, N. D., ARMSTRONG, A. J., FLAIG, T. W., FLECHON, A., MAINWARING, P., FLEMING, M., HAINSWORTH, J. D., HIRMAND, M., SELBY, B., SEELY, L. & DE BONO, J. S. 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med, 367, 1187-97.
National Collaborating Centre for Cancer, 2014 [11]. **NICE** Prostate cancer: diagnosis and treatment	Fragestellung/Zielsetzung: This guidance updates and replaces NICE clinical guideline 58 (published February 2008). New and updated recommendations have been included on the diagnosis and treatment of men with prostate cancer.
	Methodik Grundlage der Leitlinie • development of this guideline was based upon methods outlined in the „NICE guidelines manual", Modified Delphi consensus methodology • update of CG58: Recommendations are marked **[2008]**, **[2014]** or **[new 2014]** to indicate the year of the last evidence review: - [2008] indicates that the evidence has not been updated and reviewed since 2008 - [2014] indicates that the evidence has been updated and reviewed but no changes to the 2008 recommendation has been made - [new 2014] indicates that the evidence has been reviewed and a new recommendation has been made. Suchzeitraum: o For topics that were updated from the 2008 guideline, searches were set to only identify evidence published after June 2007 o No date limits to searches carried on new topics o Search up to 14 May 2013 LoE: GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation): evidence profiles for each outcome with an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect. • (zu detaillierten Angaben der jeweiligen quality of evidence siehe GL fullversion) GoR: • „Offer" – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm • „Do not offer" – the intervention will not be of benefit for most patients „Consider" – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to

	depend on the patient‟s values and preferences than for an „offer‟ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise Algorithmus siehe Anhang

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Relevante ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 21.06.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees
3	(prostate or prostatic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	(cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or adenocarcinoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
5	#3 and #4
6	(independent or independence or insensitive or resistant or resistance or refractory):ti,ab,kw and (hormone or androgen or castrate or castration):ti,ab,kw
7	#1 or #5
8	#7 and #6
9	#2 or #8
10	#9 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 21.06.2017

#	Suchfrage
1	Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]
2	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[MeSH Terms]
3	(prostate[Title/Abstract]) OR prostatic[Title/Abstract]
4	((((((tumor[Title/Abstract]) OR tumors[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]
5	#3 AND #4
6	(((((independent[Title/Abstract]) OR independence[Title/Abstract]) OR insensitive[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]
7	(((hormone[Title/Abstract]) OR androgen[Title/Abstract]) OR castrate[Title/Abstract]) OR castration[Title/Abstract]
8	#6 AND #7
9	#1 OR #5
10	#9 AND #8
11	#10 OR #2
12	(#11) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((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 based[Title/Abstract]))))
13	(#12) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/21"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.06.2017

#	**Suchfrage**
1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]
2	(prostate[Title]) OR prostatic[Title]
3	((((((tumor[Title]) OR tumors[Title]) OR tumour*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR neoplasm*[Title]) OR cancer*[Title]
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
7	#5 AND #6
8	(#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/21"[PDAT])

Literatur:

1. **Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team.** Prostate cancer [online]. März 2015. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2015. [Zugriff: 26.06.2017]. (Clinical practice guideline; Band GU-004, Version 6). URL: http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf.

2. **Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol 2015;193(2):491-499.

3. **Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al.** Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. J Urol 2013;190(2):429-438.

4. **Department of Health.** Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer. [online]. 06.2015. Dublin (IRL): Department of Health; 2015. [Zugriff: 26.06.2017]. (National Clinical Guideline; Band 8). URL: http://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/prostateguideline.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1189/2009-12-17-RMvV-Brachy_ZD.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses; Beschlussdatum: 19.06.2008; Inkrafttreten: 01.01.2009 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-739/2008-06-19_Abschluss_Protonen-Prostatakarzinom.pdf.

7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Erratum zum Rapid Report Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update; Auftrag: N10-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2011. [Zugriff: 26.06.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Erratum_zum_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf.

8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update; Rapid Report; Auftrag N10-01; Version 1.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2010. [Zugriff: 26.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 79). URL: https://www.iqwig.de/download/N10-01_Rapid_Report_Brachytherapie_beim_Prostatakarzinom.pdf.

9. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften(AWMF)).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 4.0 [online]. Registernummer 043-022OL. Dezember 2016. Berlin (GER): AWMF; 2016. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf.

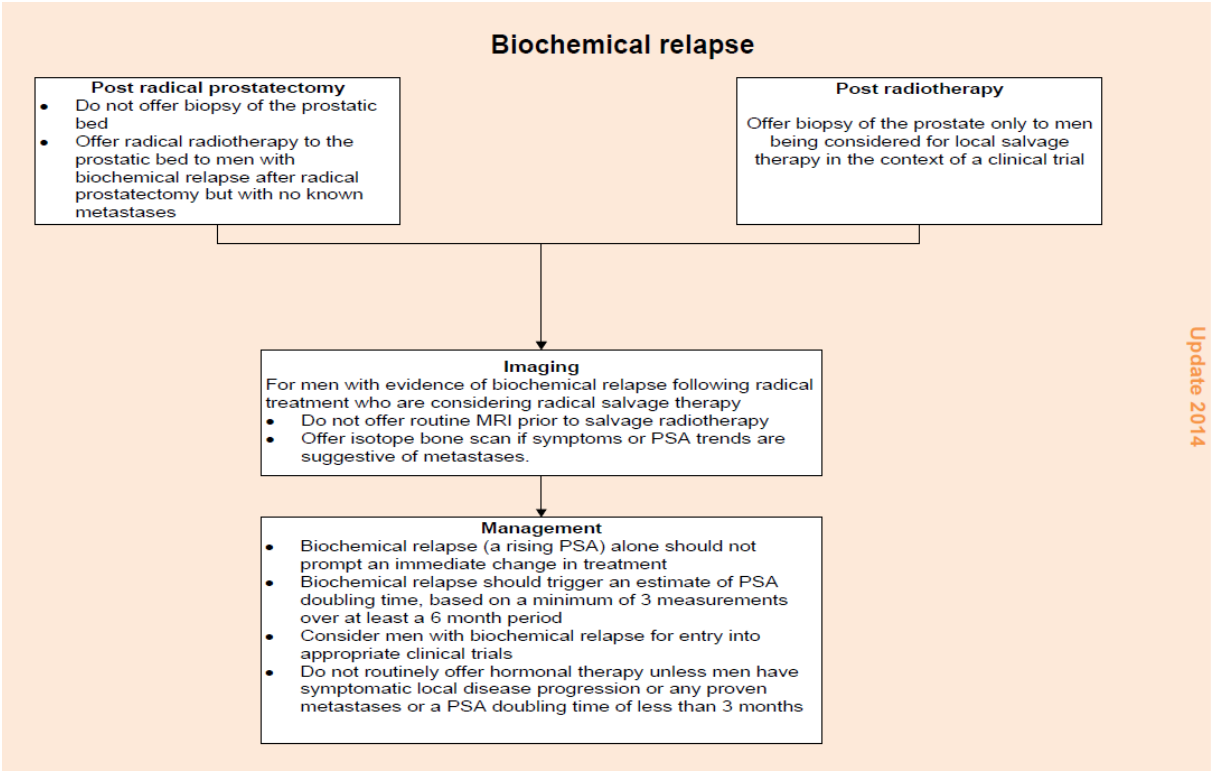
10. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Conford P, De Santis M, et al.** EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf.

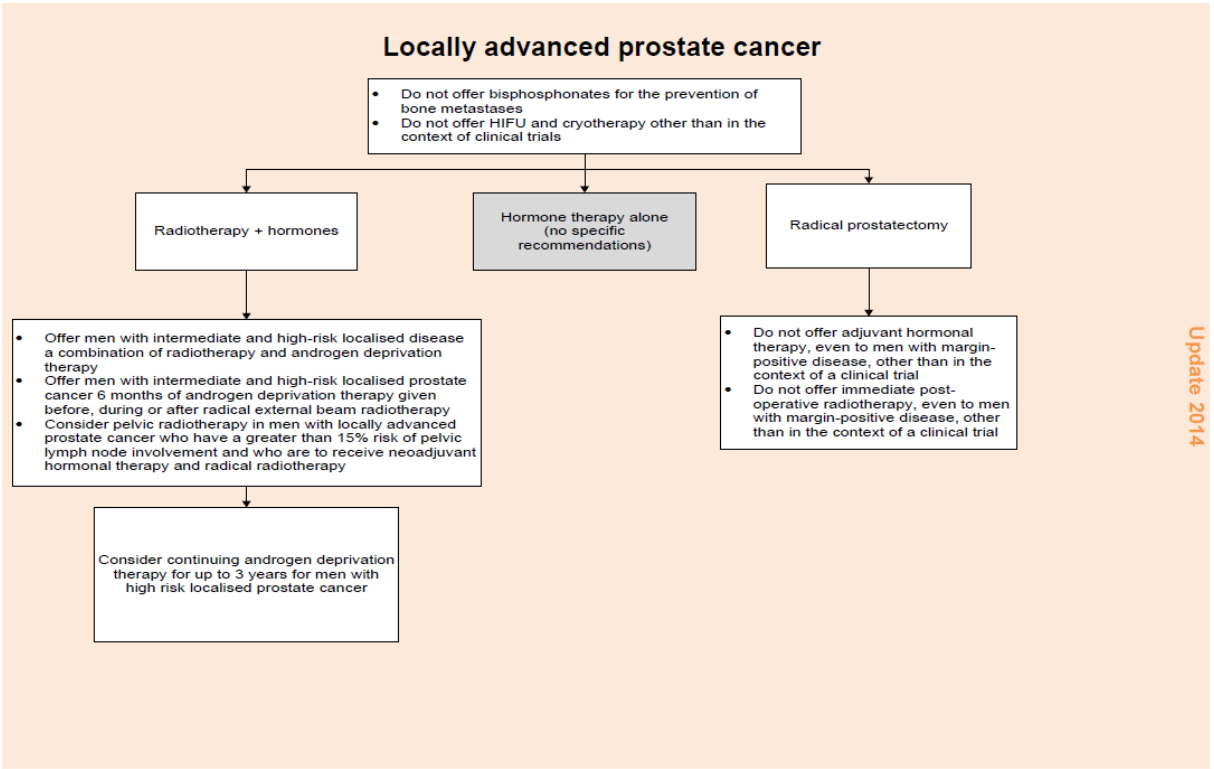
11. **National Collaborating Centre for Cancer.** Prostate cancer: diagnosis and treatment [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. [Zugriff: 22.06.2017]. (Clinical guideline; Band 175). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/CG175.

12. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Prostate Cancer [online]. Version 2.2017 Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 22.06.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

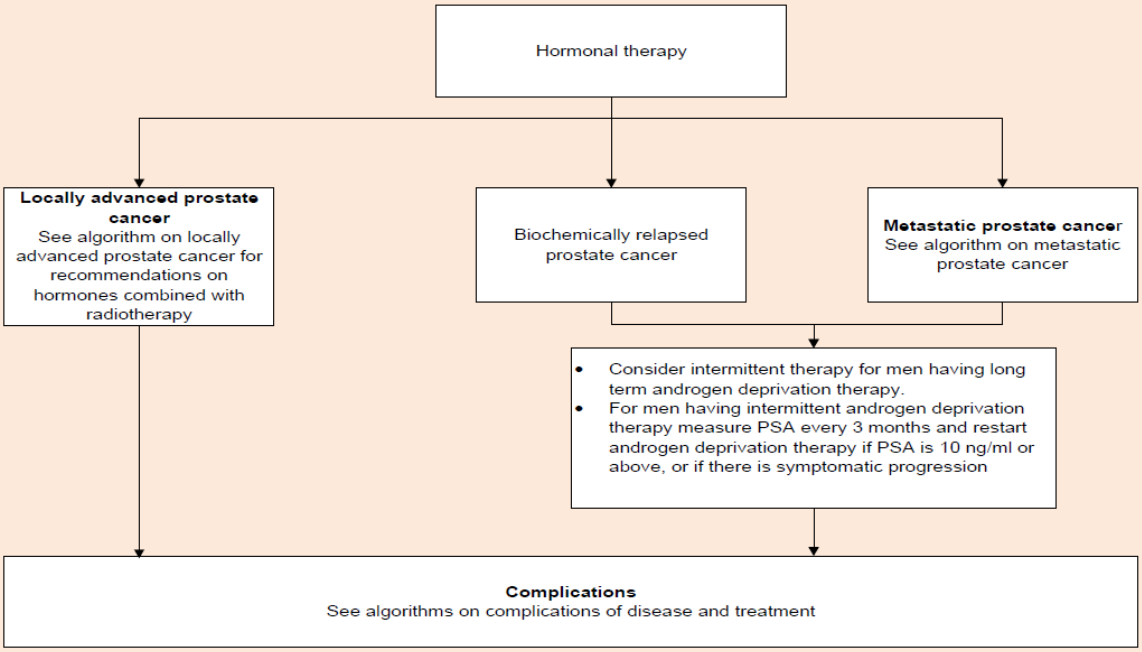
Anhang

Algorithmus aus National Collaborating Centre for Cancer, 2014 [11].





Hormonal therapy for prostate cancer



Update 2014