



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Enzalutamid

Vom 5. November 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss.....	18
6. Anhang.....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
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.....	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH.....	42
5.2 Stellungnahme Bayer Vital GmbH	75

5.3	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Urologie	80
5.4	Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	99
5.5	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH	105
5.6	Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	109
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller.....	113
5.8	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	121
Anlagen		133
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	133
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	150

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi) erstmalig am 19. November 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. Mai 2019 wurde eine Befristung bis zum 15. Mai 2020 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Xtandi am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 14. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

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

- Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendprivation (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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Apalutamid, Bicalutamid, Darolutamid, Flutamid, Cyproteronacetat,

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin 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. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Apalutamid (Beschluss vom 1. Oktober 2020)
- Darolutamid (Beschluss vom 15. Oktober 2020).

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 ADT empfohlen.

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Darolutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet.

Für Apalutamid konnte in der Neubewertung nach Fristablauf ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020).

Darolutamid steht seit März 2020 im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet zur Verfügung. In der Nutzenbewertung zu Darolutamid konnte mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Bei Darolutamid handelt es sich somit um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Hinsichtlich dieser erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. 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 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)

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 16. Mai 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie PROSPER mit Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 vor. Dieser insgesamt dritte Datenschnitt der Studie erfolgte als geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ungefähr 440 Todesfällen.

Bei der Studie PROSPER 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 (Interventionsarm) oder dem Placebo-Arm (Vergleichsarm) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiectomie vorlag. Aufgrund der in der Studie PROSPER durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

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 Orchiectomie.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfremie Überleben (MFS), daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Patienten wurden bis zur radiografischen Krankheitsprogression (definiert als Metastasierung von Knochen und / oder Weichteilgewebe), Beginn einer zytotoxischen 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 (Interventionsarm vs. Vergleichsarm: 20,2 % vs. 30,8 %) und Abirateronacetat (Interventionsarm vs. Vergleichsarm: 16,3 % vs. 38,3 %).

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 Studie PROSPER begann im November 2013 und wurde nach Angaben in Modul 4 A zum a priori geplanten dritten Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 beendet. Weitere a priori geplante Datenschnitte aus der Studie PROSPER liegen vom 28. Juni 2017 (Analyse zum Endpunkt MFS) und 31. Mai 2018 (Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben) vor.

Im Nachgang des ersten Datenschnitts wurde die Studie PROSPER am 8. September 2017 entblindet und mit Amendment zum Studienprotokoll vom 26. Januar 2018 eine unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (Open-Label-Periode) eingeführt, in der die Patienten des Vergleichsarms nach Ermessen des Prüfarztes Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT erhalten konnten. Insgesamt wechselten 87 Patienten (18,6 %) des Vergleichsarms nach dem ersten Datenschnitt zu einer Behandlung mit Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT (Cross-Over-Gruppe). In der Enzalutamid-Extensionsphase erfolgte die Behandlung mit Enzalutamid und ADT bis zur radiografischen Krankheitsprogression bzw. darüber hinaus, falls nach Meinung des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand. Erhoben wurden der Überlebensstatus, die Initiierung neuer Behandlungen für das Prostatakarzinom, UEs und Begleitmedikationen. Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte wurden nicht weiter erhoben.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Die Vorlage der Ergebnisse aus der geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach ca. 440 Todesfällen (3. Datenschnitt) zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, wurde im Rahmen der Befristung des Erstbeschlusses beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen für Enzalutamid in seinem Dossier ausschließlich anhand der Ergebnisse des 3. Datenschnitts, basierend auf den Endpunkten zum Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. einer zytotoxischen Chemotherapie und unerwünschten Ereignissen, ab. Eine Darstellung der übrigen patientenrelevanten, insbesondere der patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, wurde im Dossier nicht vorgenommen. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die patientenberichteten Endpunkte mit Inkrafttreten der Open-Label-Periode nicht weiter erhoben. Für die vorliegende Bewertung kann jedoch, trotz fehlender Darstellung in Modul 4 A, für die mittels BPI-SF, EQ-5D VAS und FACT-P erhobenen Endpunkte auf die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 28. Juni 2017 zurückgegriffen werden, die bereits der Erstbewertung zugrunde lagen. Da zu diesem Datenschnitt bereits bei einem großen Anteil der Studienpopulation ein Ereignis aufgetreten ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse zu einem späteren Auswertzeitpunkt der Studie PROSPER relevant von denen des 1. Datenschnitts abweichen würden. Gleiches gilt für den Endpunkt Metastasenfreies Überleben (MFS). Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie und die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 15. Oktober 2019 dargestellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Enzalutamid. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 67,0 Monate und im Vergleichsarm 56,3 Monate, was einer medianen Verlängerung um 10,7 Monate entspricht.

Gleichwohl Enzalutamid zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, wird das Ausmaß des Effektes von Enzalutamid im Vergleich zum abwartendem Vorgehen, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

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 im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 21,9 Monate im Median verlängert.

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.

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

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 16,7 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 zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Das IQWiG zieht in der Dossierbewertung die Auswertung zur mittleren Veränderung heran. 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 beinhaltet, 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.

Analog der Erstbewertung werden daher die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um jeweils ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte herangezogen. Hierbei zeigen sich für beide Responsekriterien (≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte) statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Im Interventionsarm war die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands im Median um jeweils 3,6 Monate verlängert.

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 Endpunkte Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a – g), des Item 9a-g zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Fazit zur Morbidität

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 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.

Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der 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. 94 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 82 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Bei den spezifischen UE stehen einem Vorteil in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)“ Nachteile in den Endpunkten „psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)“ und „Hypertonie (SMQ, schwere UEs)“ gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE Unterschiede. Hierbei liegen ein Vorteil und mehrere Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

Gesamtbewertung

Für die erneute 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 Studie wurde Enzalutamid gegenüber Placebo verglichen. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie (ADT) durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

Die in der Endpunktkategorie Mortalität erzielte Verbesserung durch Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.

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.

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

Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Enzalutamid im Vergleich zu abwartendem Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede, wobei sowohl ein Vorteil als auch mehrere Nachteile vorliegen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT einen geringen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie PROSPER. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Endpunkteben wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Vor dem Hintergrund der Entblindung der Studie bzw. des Behandlungswechsels wird zudem der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Enzalutamid aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16. Mai 2019.

Enzalutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) bestimmt.

In der randomisierten, doppelblinden Studie PROSPER wurden die Patienten entweder in den Enzalutamid- oder in den Placebo-Arm randomisiert. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie beibehalten, sofern keine Orchiektomie vorlag. Die in der Studie PROSPER durchgeführten Untersuchungsregime werden als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Die durch Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen erzielte Verbesserung im Gesamtüberleben wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet.

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.

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

Bei den Nebenwirkungen können für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen ebenfalls weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Vorteil als auch mehrere Nachteile.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber abwartendem Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation festgestellt.

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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen und

Unsicherheiten hinsichtlich der verwendeten Quellen behaftet. So geht der pharmazeutische Unternehmer in seiner Berechnung initial von Daten zur 5-Jahres-Prävalenz aus, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt. Hinsichtlich der Ermittlung der Anteilswerte von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom stützt er sich für die Untergrenze auf einen Abstract, bei dem detaillierte Angaben zu den Charakteristika und den Beobachtungszeiträumen zur berichteten Studienpopulation fehlen, sodass die Übertragbarkeit dieses Anteilswertes nicht abschließend beurteilt werden kann. Für die Obergrenze dieses Anteilswertes und zur Berechnung des Anteilswertes der Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Publikation heran, die auf Daten zu Patienten beruht, die eine ärztliche Praxis aufsuchten. Da unklar ist inwiefern, das Krankheitsstadium einen Einfluss auf die Frequenz der Arztbesuche hat, ergeben sich weitere Unsicherheiten.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus den Beschlüssen zu Apalutamid vom 1. Oktober 2020 und zu Darolutamid vom 15. Oktober 2020 zu Grunde gelegt.

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: 23. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid soll 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. Oktober 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ADT					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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

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 40 mg	112 FTA	3336,07 €	1,77 €	0,00 €	3.334,30 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritze; FTA = Filmtablette, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020

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 14. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Mai 2020 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 13. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2020 13. Oktober 2020 20. Oktober 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf:
nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes
Prostatakarzinom)**

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren 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 17. Dezember 2020 (BAnz AT 18.01.2021 B7), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Enzalutamid gemäß Beschlussvom 16. Mai 2019 (BAnz AT 31. Mai 2019 B2) werden aufgehoben.
2. 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: 5. November 2020
In Kraft getreten am: 5. November 2020
BAnz AT 02.02.2021 B1

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2018):

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):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

Studie PROSPER: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig, Phase III

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 28.06.2017, 3. Datenschnitt vom 15.10.2019

Mortalität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
3. Datenschnitt	933	67,0 [64,0; n. e.] 288 (30,9)	468	56,3 [54,4; 63,0] 178 (38,0)	0,73 [0,61; 0,88] 0,001 AD = 10,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Metastasenfreies Überleben (MFS)³					
1. Datenschnitt	933	36,6 [33,1; n.b.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,6] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD = 21,9 Monate
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie⁴					
3. Datenschnitt	933	58,3 [52,6; 66,0] 372 (39,9)	468	41,6 [37,3; 46,4] 242 (51,7)	0,62 [0,52; 0,72] p < 0,0001 AD = 16,7 Monate

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-46) sofern nicht anders indiziert.

³ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)

⁴ Daten aus Dossier Enzalutamid (Modul 4A) vom 14. Mai 2020

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)^b					
1. Datenschnitt	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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)⁵					
MID 7 1. Datenschnitt	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 1. Datenschnitt	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

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

⁵ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)

1. Datenschnitt	836	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 Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P-Gesamtscore^c					
1. Datenschnitt	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)					
physisches Wohlbefinden (PWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁶
soziales Wohlbefinden (SWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
emotionales Wohlbefinden (EWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
funktionales Wohlbefinden (FWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵

⁶ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^e					
3. Datenschnitt	930	1,0 [0,9; 1,3] 873 (93,9)	465	2,8 [1,9; 3,5] 379 (81,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
3. Datenschnitt	930	53,6 [47,5; n. e.] 345 (37,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 97 (20,9)	0,94 [0,74; 1,19] 0,610
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e					
3. Datenschnitt	930	40,8 [37,3; 46,9] 424 (45,6)	465	40,5 [31,9; n. e.] 124 (26,7)	1,05 [0,85; 1,29] 0,637
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 133 (14,3)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (8,0)	1,01 [0,69; 1,48] 0,946
Spezifische unerwünschte Ereignisse^f					
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (15,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (5,6)	2,17 [1,42; 3,31] < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 75 (8,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (2,2)	2,21 [1,13; 4,32] 0,018
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 61 (6,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (1,7)	2,16 [1,02; 4,59] 0,04
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 81 (8,7)	465	n. e. [n. e.; n. e.]; 46 (9,9)	0,43 [0,29; 0,63] < 0,001

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Hypertonie (SMQ ^g , schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (5,8)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (2,4)	1,99 [1,03; 3,82] 0,036

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

^b Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte

^e ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden

^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.

^g Anhand der Angaben aus Modul 4 A wird angenommen, dass die SMQ Hypertonie PTs vom Schweregrad CTCAE ≥ 3 umfasst

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Vorteil und Nachteile in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 1090 – 3800 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: 23. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid soll 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:

Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid	43.464,98 €
GnRH-Agonist/ GnRH-Antagonist	1246,78 € - 2.096,72 €
Gesamt:	44.711,76 € - 45.561,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1246,78 € - 2.096,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Enzalutamid
(Neubewertung nach Fristablauf:
nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)**

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt am 17. Dezember 2020 (BANz AT 18.01.2021 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Enzalutamid gemäß Beschluss vom 16. Mai 2019 (BANz AT 31.05.2019 B2) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 18. Juni 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Enzalutamid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2018):

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

- 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):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Studie PROSPER: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig, Phase III

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 28. Juni 2017, 3. Datenschnitt vom 15. Oktober 2019

Mortalität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben					
3. Datenschnitt	933	67,0 [64,0; n. e.] 288 (30,9)	468	56,3 [54,4; 63,0] 178 (38,0)	0,73 [0,61; 0,88] 0,001 AD = 10,7 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-46) sofern nicht anders indiziert



Morbidity

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Metastasenfreies Überleben (MFS)²					
1. Datenschnitt	933	36,6 [33,1; n.b.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,6] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD = 21,9 Monate
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie³					
3. Datenschnitt	933	58,3 [52,6; 66,0] 372 (39,9)	468	41,6 [37,3; 46,4] 242 (51,7)	0,62 [0,52; 0,72] p < 0,0001 AD = 16,7 Monate
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)^b					
1. Datenschnitt	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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)⁴					
MID 7 1. Datenschnitt	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 1. Datenschnitt	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
Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SE) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3 – 6; ergänzend dargestellt)					
1. Datenschnitt	839	k. A. 0,49 (0,1)	415	k. A. 0,55 (0,16)	-0,06 [-0,40; 0,29] k. A.
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a – g)					
1. Datenschnitt	839	k. A. 0,65 (0,1)	415	k. A. 0,85 (0,16)	-0,20 [-0,53; 0,13] k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
1. Datenschnitt	836	k. A. -4,57 (0,91)	414	k. A. -5,29 (1,47)	0,72 [-2,30; 3,75] 0,639

² Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)³ Daten aus Dossier Enzalutamid (Modul 4A) vom 14. Mai 2020⁴ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P-Gesamtscore^c					
1. Datenschnitt	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)					
physisches Wohlbefinden (PWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
soziales Wohlbefinden (SWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
emotionales Wohlbefinden (EWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
funktionales Wohlbefinden (FWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^e					
3. Datenschnitt	930	1,0 [0,9; 1,3] 873 (93,9)	465	2,8 [1,9; 3,5] 379 (81,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
3. Datenschnitt	930	53,6 [47,5; n. e.] 345 (37,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 97 (20,9)	0,94 [0,74; 1,19] 0,610
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e					
3. Datenschnitt	930	40,8 [37,3; 46,9] 424 (45,6)	465	40,5 [31,9; n. e.] 124 (26,7)	1,05 [0,85; 1,29] 0,637
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 133 (14,3)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (8,0)	1,01 [0,69; 1,48] 0,946
Spezifische unerwünschte Ereignisse^f					
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (15,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (5,6)	2,17 [1,42; 3,31] < 0,001

⁵ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)



Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 75 (8,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (2,2)	2,21 [1,13; 4,32] 0,018
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 61 (6,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (1,7)	2,16 [1,02; 4,59] 0,04
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 81 (8,7)	465	n. e. [n. e.; n. e.]; 46 (9,9)	0,43 [0,29; 0,63] < 0,001
Hypertonie (SMQ ^b , schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (5,8)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (2,4)	1,99 [1,03; 3,82] 0,036

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte
e ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
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.
g Anhand der Angaben aus Modul 4 A wird angenommen, dass die SMQ Hypertonie PTs vom Schweregrad CTCAE ≥ 3 umfasst

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑ ↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Vorteil und Nachteile in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 1 090 bis 3 800 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xtandi (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.pdf



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid soll 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:

Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid	43 464,98 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €
Gesamt:	44 711,76 € – 45 561,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 246,78 € – 2 096,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Mai 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Enzalutamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2. Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht meta



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.08.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.09.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-541)

Modul 1

(PDF 164,92 kB)

Modul 2

(PDF 147,94 kB)

Modul 3

(PDF 1,14 MB)

Modul 4

(PDF 13,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,77 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/551/>

17.08.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht meta Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Enzalutamid (Xtandi®)

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

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: Mai 2019

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 17.08.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1.13 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.09.2020
 - Mündliche Anhörung: 21.09.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **07.09.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Enzalutamid - 2020-05-15-D-541*). 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 21.09.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.09.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/551/>

17.08.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht meta
Verfahren vom 01.01.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21. September 2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Astellas Pharma GmbH	07.09.2020
Bayer Vital GmbH	02.09.2020
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.09.2020
Pfizer GmbH	07.09.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	07.09.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.09.2020
Janssen-Cilag GmbH	07.09.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie	07.09.2020

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						
Dr. Reinhard Brauner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Ole Giersdorf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Maximilian Hatz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gudrun Maechler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bayer Vital GmbH						
Dr. Charalabos-Markos Dintios	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Dr. Kristina Dach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Michael Simang	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer GmbH						
Dr. Eva Runkel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
PD. Dr. W.-D. Ludwig	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Dr. Jürgen Spehn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Dr. Andrej Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Dr. Sebastian Werner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Ronja Keßenboom	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Christina Schulat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie						
Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Grimm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Astellas Pharma GmbH

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid (XTANDI™)
Stellungnahme von	<i>Astellas Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Beschluss des G-BA vom 16.05.2019 über den Zusatznutzen von Enzalutamid (XTANDI™) zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC) wurde befristet, um eine erneute Nutzenbewertung auf Basis der erwarteten Ergebnisse aus der Interimsanalyse nach 440 Todesfällen der Studie PROSPER vornehmen zu können. (1) Mit dem nun vorgelegten finalen Datenschnitt vom 15.10.2019 konnte ein statistisch signifikanter und vom Ausmaß her beträchtlicher Vorteil von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „<i>abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT)</i>“ beim Gesamtüberleben nachgewiesen werden.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) empfiehlt in seiner Nutzenbewertung Enzalutamid auf Basis der vorgelegten Evidenz mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in der Indikation Hochrisiko-nmCRPC zu bewerten. (2) Astellas begrüßt diese Empfehlung. Abweichend von der Einschätzung des IQWiG sieht Astellas auf Basis der robusten und ergebnissicheren vorliegenden Effekte jedoch einen „Hinweis“ anstelle eines „Anhaltspunkts“ für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid ggü. einer ADT. Dies bezieht sich insbesondere auf die Ergebnissicherheit des Endpunkts</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben und die insgesamt Einstufung des Zusatznutzens.</p> <p>Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid ergibt sich insbesondere aufgrund folgender Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mit der Studie PROSPER liegt eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, in welcher Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT bei Patienten mit Hochrisiko-mCRPC untersucht wurde. Die Ergebnisse der Studie PROSPER sind aufgrund der Güte der Studie mit einer hohen Aussagesicherheit verbunden und daher zur Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen geeignet. Im Anwendungsgebiet liegt außerdem zusätzliche Evidenz aus zwei weiteren Phase-III-Studien (SPARTAN, ARAMIS) mit ähnlichem Studiendesign vor, welche das IQWiG zur Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen herangezogen hat. (3, 4)• Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde vom IQWiG im Erstverfahren ein geringes Verzerrungspotenzial attestiert. Aus Sicht von Astellas besteht auch im aktuellen Verfahren für diesen Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial. Der Anteil von Patienten mit Behandlungswechsel von 18,6 % (n = 87 Patienten) ist sehr niedrig und stellt keine Verzerrung zugunsten von Enzalutamid dar. Zusätzlich erfolgte das <i>Cross-over</i> bei 83 von 87 Patienten (95,4 %) eindeutig zulassungskonform. Eine Sensitivitätsanalyse zur	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Untersuchung des Effektes durch das <i>Cross-over</i> liefert weitere unterstützende Informationen – bei Korrektur für das <i>Cross-over</i> ergibt sich ein noch größerer Vorteil für Enzalutamid (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82], $p < 0,0001$).</p> <ul style="list-style-type: none">• Der Zusatznutzen von Enzalutamid ggü. der alleinigen konventionellen ADT leitet sich nicht nur aus dem positiven Effekt von Enzalutamid auf das Gesamtüberleben, sondern auch aus dem Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid ab, da die Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE) von größerer Schwere und Relevanz sind als die Nachteile. Dieses Ergebnis wird auch durch eine nachträglich durchgeführte Analyse des explorativen Endpunkts „<i>Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression</i>“ unterstützt. <p>Die hier aufgeführten Hauptaspekte der Stellungnahme werden im Folgenden näher erläutert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1 7, Zeilen 21–35	<p><u>1. Es besteht ein „Hinweis“ auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG bewertet das Verzerrungspotenzial im Endpunkt „Gesamtüberleben“ aufgrund eines unklaren Anteils an Patienten mit Krankheitsprogression beim Behandlungswechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm als hoch und stuft die Ergebnissicherheit des beträchtlichen Zusatznutzens von Enzalutamid auf Basis des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als „Anhaltspunkt“ ein:</p> <p><i>„Die Behandlung von Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Behandlungswechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm führt somit potenziell zu einer Verzerrung des Behandlungseffekts. Angaben zum Anteil der Patienten, die ohne eine Krankheitsprogression in den Enzalutamid-Arm gewechselt sind, liegen in Modul 4 A nicht vor.</i></p> <p><i>Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der</i></p>	<p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie PROSPER. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.</p> <p>Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Auf Endpunkteben wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Entblindung der Studie bzw. des Behandlungswechsels wird zudem der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als potenziell hoch verzerrt angesehen.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 2 7, Tabelle 13, Fußnote e b.	<p><i>Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [14], stellt Enzalutamid eine zugelassene Therapieoption dar. Für diese Patienten ist die Gabe von Enzalutamid als Folgetherapie nicht als Treatment Switching im Sinne von [15] anzusehen. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit die Patienten des Vergleichsarms der Studie PROSPER, die bei Vorliegen einer Krankheitsprogression vom Vergleichsarm in den Enzalutamid-Arm gewechselt sind, die Zulassungsvoraussetzungen für eine Folgetherapie mit Enzalutamid erfüllt haben.”</i></p> <p>und</p> <p><i>“Insgesamt haben aus dem Vergleichsarm 18,6 % der Patienten auf eine Behandlung mit Enzalutamid gewechselt. Es bleibt unklar, wie hoch darunter der Anteil an Patienten ohne Krankheitsprogression (nicht zulassungskonform) war.”</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Für ein besseres Verständnis der vorliegenden Effekte in der Studie PROSPER werden in Tabelle 1 zusätzliche Informationen zu den Patienten mit Cross-over dargestellt.</p>	

Tabelle 1: Angaben zu den Patienten mit Cross-over in der Studie PROSPER

Anzahl der in den Placebo-Arm randomisierten Patienten (ITT)	468
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit <i>Cross-over</i> 	87 (18,6 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit <i>Cross-over</i> und ohne radiographische Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des <i>Cross-overs</i> 	79 (16,9 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit <i>Cross-over</i> und mit radiographischer Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des <i>Cross-overs</i> 	8 (1,7 %)
<ul style="list-style-type: none"> ○ Patienten mit <i>Cross-over</i>, mit radiographischer Krankheitsprogression und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf (definiert als < 4 Punkte in Frage 3 des <i>Brief Pain Inventory Short Form</i>) 	4 (0,85 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit <i>Cross-over</i> und weiterer antineoplastischer Therapie nach der Behandlung mit Enzalutamid 	4 (0,85 %)
Zeit ab dem Start der <i>Open-Label-Periode</i> /Entblindung der Studie bis zum <i>Cross-over</i> in Tagen	Median (Max; Min): 14,0 (1,0; 116,0) Mean (SD): 16,2 (14,31)

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wechselten 87 der 468 (18,6 %) in den Vergleichsarm randomisierten Patienten nach der Entblindung der Studie in den Enzalutamid-Arm. Der Anteil der betroffenen Patienten an der Studienpopulation war dementsprechend niedrig. 79 der 87 Patienten mit *Cross-over* waren zum Zeitpunkt des Wechsels ohne Krankheitsprogression und befanden sich weiterhin im zu

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untersuchenden Stadium des Hochrisiko-nmCRPC. Von den 8 Patienten mit radiographischer Krankheitsprogression waren 4 Patienten asymptomatisch oder mild symptomatisch (definiert als < 4 Punkte in Frage 3 des <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> ohne vorherige zytotoxische Chemotherapie (5)). Lediglich 4 Patienten (0,85 % aller in den Vergleichsarm randomisierten Patienten) mit Behandlungswechsel erfuhren eine Krankheitsprogression und waren nicht als asymptomatisch oder mild symptomatisch erfasst worden. Die Behandlung von Patienten mit Enzalutamid nach Behandlungswechsel erfolgte bei 83 der 87 Patienten damit eindeutig zulassungskonform. Aufgrund der geringen Anzahl betroffener Patienten ist dementsprechend auch nicht von einer Verzerrung des Effekts auszugehen.</p> <p>Gemäß den Einschlusskriterien von PROSPER hatten Patienten bei der Randomisierung ein Hochrisiko-nmCRPC. Die untersuchte Population entspricht daher auch der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Erhebung und Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte in PROSPER gemäß klinischen und methodischen Standards. Dies bedeutet, dass der Überlebensstatus der eingeschlossenen Patienten unabhängig von einer zugrundeliegenden Krankheitsprogression, der Entwicklung von prostatakarzinomspezifischen Symptomen oder eines Behandlungswechsels bis zum Tod erhoben wurde. Der Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm folgte dabei den im Protokoll festgelegten Kriterien. Die in Tabelle 1</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargelegte genaue Aufschlüsselung der Patienten mit <i>Cross-over</i> zeigt, dass sich dadurch keine Unsicherheit ergibt. Ein Ausschluss von Patienten, die die Zulassungsvoraussetzung für eine Behandlung mit Enzalutamid möglicherweise nicht erfüllen, wäre sowohl aus methodischen als auch als ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar gewesen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vor dem Hintergrund der dargestellten Punkte kann für das Gesamtüberleben von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Es gibt auf Basis der dargestellten Sachlage keinen Anhaltspunkt, von einer Verzerrung der Effekte durch den Progressionsstatus der Patienten mit <i>Cross-over</i> auszugehen. Daher sollte für den Endpunkt Gesamtüberleben und für Enzalutamid insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen konventionellen ADT abgeleitet werden.</p> <p><u>Ergänzende Aussage zur Richtung und zum Ausmaß der Verzerrung durch das <i>Cross-over</i></u></p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Beurteilung der Auswirkung eines <i>Cross-overs</i> auf den Behandlungseffekt müssen grundsätzlich zwei Aspekte unterschieden werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) das Ausmaß einer möglichen Verzerrung und 2) die Richtung einer möglichen Verzerrung. <p>Das Ausmaß einer möglichen Verzerrung ist im vorliegenden Fall für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als gering anzusehen (siehe Ausführungen zu 1)). Die Richtung der möglichen Verzerrung erfolgt im vorliegenden Fall lediglich zuungunsten von Enzalutamid (siehe Ausführungen zu 2)). Bei Korrektur für den <i>Cross-over</i> ergibt sich sogar ein noch größerer Vorteil für Enzalutamid (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82], $p < 0,0001$).</p> <p>Zu 1) Ausmaß der möglichen Verzerrung durch <i>Cross-over</i></p> <p>Für die Nutzenbewertung sollte gemäß IQWiG primär die <i>Treatment-Policy</i>-Strategie gewählt werden, welche durch die Berücksichtigung des ITT-Prinzips umgesetzt werden kann. (6-8) Das bedeutet, dass interkurrente Ereignisse, wie der Behandlungswechsel, im Rahmen der ITT-Analyse nicht speziell berücksichtigt werden. (9) Da interkurrente Ereignisse auch in der Praxis auftreten können, spiegelt die Analyse basierend auf der ITT-Population ohne <i>Cross-over</i>-Adjustierung den zu erwartenden Effekt in der Praxis am besten</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>wider. In den Simulationsstudien von Morden et.al. und Latimer et. al. (10-13) konnte gezeigt werden, dass die ITT-Analyse bei einem Cross-over-Anteil (Patienten unter Risiko) von bis zu ungefähr 25 % eine geringe Verzerrung aufweist. In der PROSPER-Studie liegt der Cross-over-Anteil bei 18,6 % (Cross-Over-Anteil der Patienten unter Risiko: 21,4 %⁷). Somit kann auch in diesem Aspekt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ausgegangen werden.</p> <p>Zu 2) Richtung einer möglichen Verzerrung durch Cross-over</p> <p>2a) Effekt vor Cross-over</p> <p>Die Tabelle 2 stellt die Effekte dar, die einen Hinweis auf die Richtung einer möglichen Verzerrung durch Cross-over geben.</p> <p><i>Tabelle 2: Effekte vor und nach dem Cross-over in der Studie PROSPER</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1187 1173 1230"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1187 779 1230">Endpunkt</th> <th data-bbox="779 1187 1173 1230">HR [95 %-KI], p-Wert</th> </tr> </thead> </table>	Endpunkt	HR [95 %-KI], p-Wert	
Endpunkt	HR [95 %-KI], p-Wert			

⁷ Nach Erreichen des 1. Datenschnittes konnten Patienten aus dem Vergleichsarm in den Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln. Zu diesem Zeitpunkt leben 406 der Patienten im Vergleichsarm und werden als Patienten unter Risiko bezeichnet.

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 533 779 651">Metastatenfreies Überleben (1. Datenschnitt: 28.06.2017, vor Cross-over)</td> <td data-bbox="779 533 1173 651">0,29 [0,24; 0,35], p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 651 779 778">Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 31.05.2018, vor Cross-over)</td> <td data-bbox="779 651 1173 778">0,83 [0,65; 1,06], p = 0,1344</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 778 779 874">Gesamtüberleben (3. Datenschnitt: 15.10.2019)</td> <td data-bbox="779 778 1173 874">0,73 [0,61; 0,88], p = 0,0011</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 874 779 970">Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben (3. Datenschnitt, RPSFTM Methode)</td> <td data-bbox="779 874 1173 970">0,68 [0,56; 0,82], p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="293 970 1173 1008">Quellen: (14, 15)</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 1056 1173 1390">Eine Grundlage für die Beurteilung der möglichen Richtung einer Verzerrung durch <i>Cross-over</i> sind Informationen über den unverzerrten Effekt vor dem <i>Cross-over</i>. In dem Fall, dass die Prüfintervention einen Vorteil gegenüber der Kontrollintervention zeigt, führt die ITT-Analyse zu einer Unterschätzung des wahren Behandlungseffekts. (16) Bei dem letzten verfügbaren Datenschnitt (2. Datenschnitt am 31. Mai 2018), bei dem noch kein <i>Cross-over</i> stattgefunden hatte, zeigte sich bereits numerisch ein positiver Effekt von Enzalutamid im Vergleich zur alleinigen konventionellen ADT (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,65; 1,06], p = 0,1344) auf das</p>	Metastatenfreies Überleben (1. Datenschnitt: 28.06.2017, vor Cross-over)	0,29 [0,24; 0,35], p < 0,0001	Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 31.05.2018, vor Cross-over)	0,83 [0,65; 1,06], p = 0,1344	Gesamtüberleben (3. Datenschnitt: 15.10.2019)	0,73 [0,61; 0,88], p = 0,0011	Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben (3. Datenschnitt, RPSFTM Methode)	0,68 [0,56; 0,82], p < 0,0001	Quellen: (14, 15)		
Metastatenfreies Überleben (1. Datenschnitt: 28.06.2017, vor Cross-over)	0,29 [0,24; 0,35], p < 0,0001											
Gesamtüberleben (2. Datenschnitt: 31.05.2018, vor Cross-over)	0,83 [0,65; 1,06], p = 0,1344											
Gesamtüberleben (3. Datenschnitt: 15.10.2019)	0,73 [0,61; 0,88], p = 0,0011											
Sensitivitätsanalyse Gesamtüberleben (3. Datenschnitt, RPSFTM Methode)	0,68 [0,56; 0,82], p < 0,0001											
Quellen: (14, 15)												

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberleben (17), wobei die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls sehr nahe an 1 war. Der Effekt war aufgrund einer unzureichenden Anzahl an Ereignissen zum damaligen Zeitpunkt noch nicht statistisch signifikant. Dies wurde ebenfalls durch den statistisch signifikanten Vorteil von Enzalutamid beim Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ vor <i>Cross-over</i> (HR [95 %-KI]: 0,29 [0,24; 0,35], $p < 0,0001$) gestützt. (14) Der Trend wurde durch den statistisch signifikanten Überlebensvorteil im 3. Datenschnitt bestätigt.</p> <p>2b) Einfluss weiterer Folgetherapien nach dem Cross-over</p> <p>Nach dem <i>Cross-over</i> zu Enzalutamid wechselten nur 4 der betroffenen Patienten zu einer weiteren nachfolgenden antineoplastischen Therapie (siehe Tabelle 1). Mit 0,85 % aller in den Vergleichsarm randomisierten Patienten handelt es sich hier um einen vernachlässigbar geringen Anteil ohne erwartbare Auswirkung auf den Effektschätzer im Gesamtüberleben. Es kann daher bei der Beurteilung der Richtung einer potenziellen Verzerrung von einem vereinfachten Szenario ohne weitere Folgetherapien nach der Enzalutamid-Gabe im Vergleichsarm ausgegangen werden. Somit besteht aufgrund des <i>Cross-overs</i> eine potenzielle Verzerrung höchstens zuungunsten von Enzalutamid, da die Patienten vom Placebo-Arm zu einer lebensverlängernden Therapie (Enzalutamid) wechseln. (16, 18)</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2c) Zeit bis zur ersten Gabe von Enzalutamid beim Cross-over</p> <p>Mit der Gabe von Enzalutamid wurde zeitnah nach der Entscheidung zum <i>Cross-over</i> (Einschluss in die <i>Open-Label-Periode</i>) begonnen. Die mediane Zeit bis zum Behandlungswechsel war 14 Tage (siehe Tabelle 1). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Dauer bis zur wirksameren Folgetherapie (Enzalutamid) beim <i>Cross-over</i> keinen Einfluss auf die Aussagerichtung der Verzerrung hat.</p> <p>2d) Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung der Richtung einer Änderung des Effekts bei Korrektur für das Cross-over</p> <p>Im Rahmen der präspezifizierten Sensitivitätsanalyse wurde die Analyse zum Gesamtüberleben für den Behandlungseffekt des <i>Cross-overs</i> mittels der <i>Rank Preserving Structural Failure Time Model</i> (RPSFTM) Methode adjustiert. Entsprechend dem IQWiG-Arbeitspapier zum Thema „<i>Treatment Switching in onkologischen Studien</i>“ (16) werden für die Sensitivitätsanalyse zur Berücksichtigung des <i>Cross-overs</i> die in Tabelle 3 dargestellten ergänzenden Angaben bereitgestellt.</p> <p>Der RPSFTM-Methode liegt die Annahme zugrunde, dass der Effekt einer Therapie unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ist (<i>Common Treatment Effect</i>). Diese Annahme wird durch den Wirkmechanismus von Enzalutamid gestützt, da die Inhibition des Androgendrezepor-Signalweges das Tumorwachstum unabhängig</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>vom Krankheitsstadium beeinflusst. (19, 20) Dies begründet unter anderem die in der Studie PROSPER gegebene Möglichkeit für Prüfärzte, Enzalutamid bei erwartetem klinischem Nutzen auch nach einer Progression weiterzugeben. (21) Weiterhin haben die zulassungsbegründenden randomisierten, kontrollierten Studien PREVAIL und AFFIRM den überlebensverlängernden Effekt von Enzalutamid gegenüber Placebo auch in späteren klinischen Stadien des Prostatakarzinoms belegt. (22, 23)</p> <p><i>Tabelle 3: Angaben zum Cross-over in der Studie PROSPER</i></p> <table border="1" data-bbox="293 900 1173 1394"> <tr> <td data-bbox="293 900 703 991">Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Behandlung wechseln</td> <td data-bbox="703 900 1173 991">18,6 % aller Patienten im Vergleichsarm (ITT)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 991 703 1086">Zeit bis zum Behandlungswechsel in Tagen (<i>Cross-over</i> zu Enzalutamid)</td> <td data-bbox="703 991 1173 1086">Median (Max; Min): 14,0 (1,0; 116,0) Mean (SD): 16,2 (14,31)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1086 703 1394">Gründe für den Behandlungswechsel (<i>Cross-over</i> zu Enzalutamid)</td> <td data-bbox="703 1086 1173 1394">Nach Erreichen des primären Zielkriteriums „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ erfolgte die Aufhebung der Verblindung der Studie PROSPER und geeignete Patienten aus dem Enzalutamid-Behandlungsarm konnten die Behandlung während einer <i>Open-Label</i>-Periode fortführen. Hierzu wurde es geeigneten Patienten aus</td> </tr> </table>	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Behandlung wechseln	18,6 % aller Patienten im Vergleichsarm (ITT)	Zeit bis zum Behandlungswechsel in Tagen (<i>Cross-over</i> zu Enzalutamid)	Median (Max; Min): 14,0 (1,0; 116,0) Mean (SD): 16,2 (14,31)	Gründe für den Behandlungswechsel (<i>Cross-over</i> zu Enzalutamid)	Nach Erreichen des primären Zielkriteriums „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ erfolgte die Aufhebung der Verblindung der Studie PROSPER und geeignete Patienten aus dem Enzalutamid-Behandlungsarm konnten die Behandlung während einer <i>Open-Label</i> -Periode fortführen. Hierzu wurde es geeigneten Patienten aus	
Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die Behandlung wechseln	18,6 % aller Patienten im Vergleichsarm (ITT)							
Zeit bis zum Behandlungswechsel in Tagen (<i>Cross-over</i> zu Enzalutamid)	Median (Max; Min): 14,0 (1,0; 116,0) Mean (SD): 16,2 (14,31)							
Gründe für den Behandlungswechsel (<i>Cross-over</i> zu Enzalutamid)	Nach Erreichen des primären Zielkriteriums „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ erfolgte die Aufhebung der Verblindung der Studie PROSPER und geeignete Patienten aus dem Enzalutamid-Behandlungsarm konnten die Behandlung während einer <i>Open-Label</i> -Periode fortführen. Hierzu wurde es geeigneten Patienten aus							

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="277 523 703 715"></td> <td data-bbox="703 523 1182 715">dem Placebo-Arm ermöglicht, in den Enzalutamid-Arm zu wechseln.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 715 703 994">Art, Anzahl und Dauer der Folgetherapien</td> <td data-bbox="703 715 1182 994">Nach dem <i>Cross-over</i> zu Enzalutamid kam es nur bei 4 Patienten (0,85 % der in den Vergleichsarm randomisierten Patienten) zu einem Wechsel der antineoplastischen Therapie. Hier handelt es sich um vernachlässigbar wenige Patienten, so dass die Folgetherapien keine Auswirkung auf den Effekt haben.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 994 703 1300">Beschreibung des Mechanismus, der zum Behandlungswechsel führt (z. B. Progression der Erkrankung), unter Berücksichtigung möglichst aller zeitabhängigen Variablen, die sowohl den Behandlungswechsel als auch das Gesamtüberleben beeinflussen</td> <td data-bbox="703 994 1182 1300">Patienten, die zum Zeitpunkt des möglichen <i>Cross-overs</i> noch keine Krankheitsprogression erfahren hatten, oder trotz einer Krankheitsprogression die Studienmedikation weiterhin erhalten hatten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes aus dem Placebo-Arm in den unverblindeten Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.</td> </tr> </table>		dem Placebo-Arm ermöglicht, in den Enzalutamid-Arm zu wechseln.	Art, Anzahl und Dauer der Folgetherapien	Nach dem <i>Cross-over</i> zu Enzalutamid kam es nur bei 4 Patienten (0,85 % der in den Vergleichsarm randomisierten Patienten) zu einem Wechsel der antineoplastischen Therapie. Hier handelt es sich um vernachlässigbar wenige Patienten, so dass die Folgetherapien keine Auswirkung auf den Effekt haben.	Beschreibung des Mechanismus, der zum Behandlungswechsel führt (z. B. Progression der Erkrankung), unter Berücksichtigung möglichst aller zeitabhängigen Variablen, die sowohl den Behandlungswechsel als auch das Gesamtüberleben beeinflussen	Patienten, die zum Zeitpunkt des möglichen <i>Cross-overs</i> noch keine Krankheitsprogression erfahren hatten, oder trotz einer Krankheitsprogression die Studienmedikation weiterhin erhalten hatten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes aus dem Placebo-Arm in den unverblindeten Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.	
	dem Placebo-Arm ermöglicht, in den Enzalutamid-Arm zu wechseln.							
Art, Anzahl und Dauer der Folgetherapien	Nach dem <i>Cross-over</i> zu Enzalutamid kam es nur bei 4 Patienten (0,85 % der in den Vergleichsarm randomisierten Patienten) zu einem Wechsel der antineoplastischen Therapie. Hier handelt es sich um vernachlässigbar wenige Patienten, so dass die Folgetherapien keine Auswirkung auf den Effekt haben.							
Beschreibung des Mechanismus, der zum Behandlungswechsel führt (z. B. Progression der Erkrankung), unter Berücksichtigung möglichst aller zeitabhängigen Variablen, die sowohl den Behandlungswechsel als auch das Gesamtüberleben beeinflussen	Patienten, die zum Zeitpunkt des möglichen <i>Cross-overs</i> noch keine Krankheitsprogression erfahren hatten, oder trotz einer Krankheitsprogression die Studienmedikation weiterhin erhalten hatten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes aus dem Placebo-Arm in den unverblindeten Enzalutamid-Behandlungsarm wechseln.							

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 528 703 804">Diskussion von Faktoren, die das Verzerrungspotenzial und die Präzision der beobachteten Effekte beeinflussen können</td> <td data-bbox="703 528 1173 804">Der Behandlungswechsel der Patienten aus dem Placebo-Arm in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann zu einer niedrigen Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid führen. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 804 703 1080">Ausführliche, nachvollziehbare Beschreibung der statistischen Analysen, soweit es sich nicht um Standardverfahren handelt; idealerweise werden die zur Analyse verwendeten Quellcodes und Programme mit den Daten zur Verfügung gestellt</td> <td data-bbox="703 804 1173 1080">Die ausführliche Beschreibung des RPSFTM-Modells und der Quellcode sind als Volltext beigefügt. (24)</td> </tr> </table> <p>Der Unterschied im RPSFTM war mit einer adjustierten HR von 0,68 (95 %-KI [0,56; 0,82], $p < 0,0001$) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid. Anhand dieser Sensitivitätsanalyse und den oben genannten Ausführungen lässt sich schlussfolgern, dass der Behandlungseffekt von Enzalutamid in der Primäranalyse (HR: 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88]), $p = 0,0011$) unterschätzt ist.</p>	Diskussion von Faktoren, die das Verzerrungspotenzial und die Präzision der beobachteten Effekte beeinflussen können	Der Behandlungswechsel der Patienten aus dem Placebo-Arm in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann zu einer niedrigen Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid führen. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.	Ausführliche, nachvollziehbare Beschreibung der statistischen Analysen, soweit es sich nicht um Standardverfahren handelt; idealerweise werden die zur Analyse verwendeten Quellcodes und Programme mit den Daten zur Verfügung gestellt	Die ausführliche Beschreibung des RPSFTM-Modells und der Quellcode sind als Volltext beigefügt. (24)	
Diskussion von Faktoren, die das Verzerrungspotenzial und die Präzision der beobachteten Effekte beeinflussen können	Der Behandlungswechsel der Patienten aus dem Placebo-Arm in den Enzalutamid-Behandlungsarm kann zu einer niedrigen Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid führen. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.					
Ausführliche, nachvollziehbare Beschreibung der statistischen Analysen, soweit es sich nicht um Standardverfahren handelt; idealerweise werden die zur Analyse verwendeten Quellcodes und Programme mit den Daten zur Verfügung gestellt	Die ausführliche Beschreibung des RPSFTM-Modells und der Quellcode sind als Volltext beigefügt. (24)					

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abschließend ist anzumerken, dass die Ergebnissicherheit grundsätzlich nur dann eine Rolle spielt, wenn diese das Ausmaß des Effekts beeinflussen kann. Dies ist hier nicht der Fall, da bei der Primäranalyse für das „Gesamtüberleben“ die obere Grenze des Konfidenzintervalls bei 0,88 (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,61; 0,88], $p = 0,0011$) lag und damit näher an dem Schwellenwert zu einem „erheblichen“ Zusatznutzen (0,85) als an dem Schwellenwert zu einem „geringen“ Zusatznutzen (0,95). In Anbetracht des erläuterten sehr niedrigen Verzerrungspotenzials in der ITT-Analyse wäre eine Überschreitung der oberen Grenze des KI bei 0,95 äußerst unwahrscheinlich.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten: Der Anteil von Patienten mit Behandlungswechsel von 18,6 % (n = 87 Patienten) ist sehr niedrig und stellt keine Verzerrung zugunsten von Enzalutamid dar. Die Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des Effektes durch die Behandlungswechsel unterstreicht dies – bei Korrektur für die Behandlungswechsel ergibt sich ein noch größerer Vorteil für Enzalutamid (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,56; 0,82], $p < 0,0001$). Bei n = 83 dieser Patienten erfolgte der Behandlungswechsel zulassungskonform. Es besteht somit, wie bereits im Abschnitt vorgeschlagene Änderung ausgeführt, ein „Hinweis“ auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8 , Zeilen 9–22	<p><u>2. Beträchtlicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie „Sicherheit“</u></p> <p>Sachlage:</p> <p>Das IQWiG leitet bei der Betrachtung der spezifischen UE keinen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie „Sicherheit“ ab:</p> <p><i>„Des Weiteren zeigt sich ein positiver Effekt von Enzalutamid für das spezifische UE Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3). Hier liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß vor. Jedoch bleibt anhand der vorliegenden Informationen fraglich, ob dieser positive Effekt von Enzalutamid tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist, oder nicht eher die Symptome der Grunderkrankung abbildet.</i></p> <p><i>Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für 3 schwerwiegende / schwere spezifische UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von teils geringem und beträchtlichem Ausmaß. Für das nicht schwere / nicht schwerwiegende spezifische UE Psychiatrische Erkrankungen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.</i></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE Unterschiede. Hierbei liegen ein Vorteil und mehrere Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Insgesamt stellen die negativen Effekte zu UEs die positiven Effekte, insbesondere für das Gesamtüberleben, nicht infrage.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von Astellas würdigt das IQWiG aufgrund einer unvollständigen Darstellung in der Nutzenbewertung die Tatsache, dass in der Endpunktkategorie Sicherheit die positiven Effekte durch Enzalutamid die negativen Effekte klar überwiegen, nicht ausreichend. Die Darstellung enthält nicht alle UE mit statistisch signifikantem Unterschied und berücksichtigt nicht die Unterscheidung zwischen Effekten bei schweren und bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Auf der Seite der positiven Effekte sieht das IQWiG die spezifischen UE Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), stellt dabei jedoch lediglich den Effekt bei den schweren UE CTCAE-Grad ≥ 3 dar (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,29; 0,63] $p < 0,0001$). Der vom Ausmaß her größere und klinisch ebenfalls klar relevante Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,39 [0,27; 0,57] $p < 0,0001$) bei den schwerwiegenden UE dieser SOC wird vom IQWiG nicht berücksichtigt. Weitere schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden ebenfalls außer Acht gelassen, beispielsweise die Lungenembolie (PT) bei den schweren UE CTCAE-Grad ≥ 3. Die Tabelle 4 stellt die</p>	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>in der Studie PROSPER aufgetretenen Effekte bei den schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UE vollständig dar.</p> <p><i>Tabelle 4: Statistisch signifikante Effekte bei schweren und schwerwiegenden UE nach SOC/PT in der Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (Safety-Population)</i></p> <table border="1" data-bbox="291 730 1184 1396"> <thead> <tr> <th colspan="2">Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT</th> <th colspan="2">Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT</th> </tr> <tr> <th>Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i></th> <th>Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i></th> <th>Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Schwere (CTCAE ≥ 3) UE</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</td> <td>0,43 [0,29; 0,63] p < 0,0001</td> <td>Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)</td> <td>2,21 [1,13; 4,32] p = 0,0181</td> </tr> <tr> <td>Hämaturie (PT)</td> <td>0,45 [0,24; 0,84] p = 0,0103</td> <td>Fatigue (PT)</td> <td>4,30 [1,31; 14,07] p = 0,0087</td> </tr> <tr> <td>Akutes Nierenversagen (PT)</td> <td>0,28 [0,09; 0,83] p = 0,0147</td> <td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</td> <td>2,16 [1,02; 4,59] p = 0,0399</td> </tr> <tr> <td>Harnretention (PT)</td> <td>0,18 [0,07; 0,50] p = 0,0003</td> <td>Gefäßerkrankungen (SOC)</td> <td>1,87 [1,05; 3,35] p = 0,0315</td> </tr> </tbody> </table>		Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT		Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT		Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i>	Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert	Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i>	Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert	Schwere (CTCAE ≥ 3) UE				Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,43 [0,29; 0,63] p < 0,0001	Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)	2,21 [1,13; 4,32] p = 0,0181	Hämaturie (PT)	0,45 [0,24; 0,84] p = 0,0103	Fatigue (PT)	4,30 [1,31; 14,07] p = 0,0087	Akutes Nierenversagen (PT)	0,28 [0,09; 0,83] p = 0,0147	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2,16 [1,02; 4,59] p = 0,0399	Harnretention (PT)	0,18 [0,07; 0,50] p = 0,0003	Gefäßerkrankungen (SOC)	1,87 [1,05; 3,35] p = 0,0315	
Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT		Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid + ADT																												
Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i>	Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert	Systemorganklasse (SOC) <i>Preferred Term (PT)</i>	Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert																											
Schwere (CTCAE ≥ 3) UE																														
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,43 [0,29; 0,63] p < 0,0001	Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort (SOC)	2,21 [1,13; 4,32] p = 0,0181																											
Hämaturie (PT)	0,45 [0,24; 0,84] p = 0,0103	Fatigue (PT)	4,30 [1,31; 14,07] p = 0,0087																											
Akutes Nierenversagen (PT)	0,28 [0,09; 0,83] p = 0,0147	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	2,16 [1,02; 4,59] p = 0,0399																											
Harnretention (PT)	0,18 [0,07; 0,50] p = 0,0003	Gefäßerkrankungen (SOC)	1,87 [1,05; 3,35] p = 0,0315																											

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 528 584 603">Lungenembolie (PT)</td> <td data-bbox="584 528 752 603">0,25 [0,07; 0,92] p = 0,0254</td> <td data-bbox="752 528 1010 603">Hypertonie (PT)</td> <td data-bbox="1010 528 1178 603">2,19 [1,11; 4,32] p = 0,0206</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 647 1178 692">SUE</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 692 584 767">Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)</td> <td data-bbox="584 692 752 767">0,39 [0,27; 0,57] p < 0,0001</td> <td data-bbox="752 692 1010 767"></td> <td data-bbox="1010 692 1178 767"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 767 584 858">Akutes Nierenversagen (PT)</td> <td data-bbox="584 767 752 858">0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0024</td> <td data-bbox="752 767 1010 858"></td> <td data-bbox="1010 767 1178 858"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 858 584 933">Harnretention (PT)</td> <td data-bbox="584 858 752 933">0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0002</td> <td data-bbox="752 858 1010 933"></td> <td data-bbox="1010 858 1178 933"></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 933 1178 1038">Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: <i>Konfidenzintervall</i>; n. b.: <i>Nicht bestimmbar</i>; PT: <i>Preferred Terms</i>; SOC: <i>System Organ Class</i>; SUE: <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>; UE: <i>Unerwünschte Ereignisse</i></td> </tr> </table> <p data-bbox="293 1114 1178 1342">Nach Saldierung der Effekte zeigt sich basierend auf den SUE (Erkrankungen der Niere und Harnwege [SOC]) insgesamt ein Vorteil von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf Ebene der SUE zeigen sich weiterhin keine Nachteile von Enzalutamid. Folglich lässt sich alleine durch die Vorteile von Enzalutamid in der Endpunktkategorie Sicherheit ein Zusatznutzen ableiten.</p>	Lungenembolie (PT)	0,25 [0,07; 0,92] p = 0,0254	Hypertonie (PT)	2,19 [1,11; 4,32] p = 0,0206	SUE				Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,39 [0,27; 0,57] p < 0,0001			Akutes Nierenversagen (PT)	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0024			Harnretention (PT)	0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0002			Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n. b.: <i>Nicht bestimmbar</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> ; UE: <i>Unerwünschte Ereignisse</i>				
Lungenembolie (PT)	0,25 [0,07; 0,92] p = 0,0254	Hypertonie (PT)	2,19 [1,11; 4,32] p = 0,0206																							
SUE																										
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)	0,39 [0,27; 0,57] p < 0,0001																									
Akutes Nierenversagen (PT)	0,22 [0,08; 0,63] p = 0,0024																									
Harnretention (PT)	0,23 [0,10; 0,52] p = 0,0002																									
Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: <i>Konfidenzintervall</i> ; n. b.: <i>Nicht bestimmbar</i> ; PT: <i>Preferred Terms</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: <i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i> ; UE: <i>Unerwünschte Ereignisse</i>																										

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Relevanz der auch vom IQWiG als besonders relevant hervorgehobenen SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich auch in einer zusätzlich von Astellas durchgeführten Analyse, in der das Auftreten dieser unerwünschten Ereignisse speziell bei den Patienten untersucht wurde, bei denen eine lokoregionäre Tumorprogression festgestellt wurde. Diese Analyse wird im folgenden Abschnitt näher erläutert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Endpunktkategorie Sicherheit zeigt sich nach Saldierung aller Effekte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>	
	<p><u>3. Ergänzende Anmerkungen: Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression als explorativer Endpunkt</u></p> <p>Die UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sind, wie auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung angemerkt, beim Prostatakarzinom durch den Zusammenhang mit der Grunderkrankung von besonderer Bedeutung und daher von hoher Patientenrelevanz. Ein lokoregionärer Tumorprogress, welcher mit UE der Nieren und Harnwege einhergeht, kann als explorativer</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt im Sinne einer „Symptomatischen lokoregionären Tumorprogression“ untersucht werden. Astellas hat eine entsprechende nachträgliche Analyse durchgeführt, um den Anmerkungen des IQWiG entgegen zu kommen. Der durchgeführten explorativen Analyse liegen folgende Definitionen zugrunde:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lokoregionäre Tumorprogression: Progression des Weichteilgewebes im Bereich des Beckens (radiografische Progression nach BICR) und somit spezifisch in räumlicher Nähe des Bereichs des Primärtumors• UE der Nieren und Harnwege: UE innerhalb der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege oder UE Harnwegsinfektion (Harnwegsinfektion [PT], Bakteriurie [PT], Harnwegsinfektionen durch Staphylokokken [PT] und Urosepsis [PT]) <p>Im Ergebnis der durchgeführten Analysen, die in folgenden Abschnitten ausführlich erläutert werden, zeigt sich, dass:</p> <ol style="list-style-type: none">1) das Auftreten einer lokoregionären Tumorprogression deutlich mit UE der Nieren und Harnwege assoziiert ist,2) die UE zeitlich in einem engen Zusammenhang (± 30 Tage) mit der Tumorprogression auftreten und3) die lokoregionäre Tumorprogression einen deutlichen Vorteil von Enzalutamid bezüglich des Auftretens von UE, sowie den	

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	<p><i>Patient Reported Outcomes</i> QLQ-PR25 und FACT-P aufweist und somit von einer Verbesserung der „Symptomatischen lokoregionären Tumorprogression“ unter Enzalutamid auszugehen ist.</p> <p>Zu 1) Assoziation von lokoregionärer Tumorprogression und UE der Nieren und Harnwege</p> <p>Die Tabelle 5 zeigt die Anzahl der Patienten mit und ohne lokoregionärer Tumorprogression und UE der Nieren und Harnwege. Die Chance für das Auftreten eines UE der Nieren und Harnwege ist ungefähr doppelt so hoch bei Patienten mit im Vergleich zu Patienten ohne lokoregionärer Tumorprogression. Die Konfidenzintervalle beider Odds Ratios liegen über 1. Dies weist auf eine starke Assoziation zwischen einer lokoregionären Tumorprogression und UE der Nieren und Harnwege hin.</p> <p>Tabelle 5: Assoziation von lokoregionärer Tumorprogression und UE der Nieren und Harnwege</p> <table border="1" data-bbox="288 1161 1173 1362"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="6">UE der Nieren und Harnwege</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Enzalutamid (N = 933)</th> <th colspan="3">Vergleichsgruppe (N = 468)</th> </tr> <tr> <th>Nein</th> <th>Ja</th> <th>Gesamt</th> <th>Nein</th> <th>Ja</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>lokoregionäre Tumorprogression^a</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		UE der Nieren und Harnwege						Enzalutamid (N = 933)			Vergleichsgruppe (N = 468)			Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt	lokoregionäre Tumorprogression ^a							
	UE der Nieren und Harnwege																											
	Enzalutamid (N = 933)			Vergleichsgruppe (N = 468)																								
	Nein	Ja	Gesamt	Nein	Ja	Gesamt																						
lokoregionäre Tumorprogression ^a																												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
	<table border="1"> <tr> <td>Nein, n (%)</td> <td>693 (74)</td> <td>183 (20)</td> <td>876 (94)</td> <td>298 (64)</td> <td>108 (23)</td> <td>406 (87)</td> </tr> <tr> <td>Ja, n (%)</td> <td>35 (4)</td> <td>22 (2)</td> <td>57 (6)</td> <td>35 (7)</td> <td>27 (6)</td> <td>62 (13)</td> </tr> <tr> <td>Odds Ratio [95 %-KI]</td> <td colspan="3">2,38 [1,36; 4,16]</td> <td colspan="3">2,13 [1,23; 3,68]</td> </tr> </table> <p>Quelle: (25) a: Lokale radiographische Progression gemäß verblindetem, unabhängigen zentralen radiologischen Review [BICR] Abkürzungen: UE der Nieren und Harnwege: UE innerhalb der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege oder UE Harnwegsinfektion (Harnwegsinfektion [PT], Bakteriurie [PT], Harnwegsinfektionen durch Staphylokokken [PT] und Urosepsis [PT]).</p> <p>Zu 2) Zeitlicher Abstand von lokoregionärer Tumorprogression und UE der Nieren und Harnwege</p> <p>Um den zeitlichen Abstand zwischen dem Auftreten der lokoregionären Tumorprogression und der erstmaligen Dokumentation eines UE der Nieren und Harnwege zu beschreiben, wurden 7 Zeitintervalle definiert (siehe Tabelle 6). Am häufigsten traten diese UE innerhalb von ± 30 Tagen vor oder nach einer lokoregionären Tumorprogression auf.</p> <p>Tabelle 6: Zeitlicher Abstand zwischen lokoregionärer Tumorprogression und UE der Nieren und Harnwege</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zeitintervall^a (Tage)</th> <th>Enzalutamid (N = 22)</th> <th>Vergleichsgruppe (N = 27)</th> <th>Gesamt (N = 49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< -150</td> <td>5 (22,7)</td> <td>2 (7,4)</td> <td>7 (14,3)</td> </tr> </tbody> </table>	Nein, n (%)	693 (74)	183 (20)	876 (94)	298 (64)	108 (23)	406 (87)	Ja, n (%)	35 (4)	22 (2)	57 (6)	35 (7)	27 (6)	62 (13)	Odds Ratio [95 %-KI]	2,38 [1,36; 4,16]			2,13 [1,23; 3,68]			Zeitintervall ^a (Tage)	Enzalutamid (N = 22)	Vergleichsgruppe (N = 27)	Gesamt (N = 49)	< -150	5 (22,7)	2 (7,4)	7 (14,3)	
Nein, n (%)	693 (74)	183 (20)	876 (94)	298 (64)	108 (23)	406 (87)																									
Ja, n (%)	35 (4)	22 (2)	57 (6)	35 (7)	27 (6)	62 (13)																									
Odds Ratio [95 %-KI]	2,38 [1,36; 4,16]			2,13 [1,23; 3,68]																											
Zeitintervall ^a (Tage)	Enzalutamid (N = 22)	Vergleichsgruppe (N = 27)	Gesamt (N = 49)																												
< -150	5 (22,7)	2 (7,4)	7 (14,3)																												

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="293 528 1167 730"> <tr> <td>-150 bis -91</td> <td>2 (9,1)</td> <td>3 (11,1)</td> <td>5 (10,2)</td> </tr> <tr> <td>-90 bis -31</td> <td>1 (4,6)</td> <td>4 (14,8)</td> <td>5 (10,2)</td> </tr> <tr> <td>-30 bis 30</td> <td>4 (18,2)</td> <td>12 (44,4)</td> <td>16 (32,7)</td> </tr> <tr> <td>31 bis 90</td> <td>3 (13,6)</td> <td>3 (11,1)</td> <td>6 (12,2)</td> </tr> <tr> <td>91 bis 150</td> <td>4 (18,2)</td> <td>2 (7,1)</td> <td>6 (12,2)</td> </tr> <tr> <td>> 150</td> <td>3 (13,6)</td> <td>1 (3,7)</td> <td>4 (8,2)</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 730 1167 826">Quelle: (25) a: Zeitlicher Abstand des UE der Nieren und Harnwege zum Auftreten der lokoregionären Tumorprogression.</p> <p data-bbox="293 863 1167 927">Zu 3) Zeit bis zur symptomatischen lokoregionären Tumorprogression</p> <p data-bbox="293 951 1167 1182">Im Weiteren wurde in einer nachträglich durchgeführten Analyse die Zeit bis zum Auftreten einer „Symptomatischen lokoregionären Tumorprogression“ untersucht. Dieser Endpunkt wurde definiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation einer lokoregionären Tumorprogression die in einem Zeitintervall von ± 30 Tage zusammen mit einem UE der Nieren und Harnwege aufgetreten ist.</p> <p data-bbox="293 1206 1167 1398">Für Patienten ohne eines der beschriebenen Ereignisse erfolgt die Zensierung zum frühesten Enddatum der Sicherheitsperiode oder zum Zensierungszeitpunkt, der für das MFS verwendet wurde. Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses wurde ein Log-Rank Test durchgeführt. Das <i>Hazard Ratio</i> und das zugehörige Konfidenzintervall zur Quantifizierung des Unterschieds</p>	-150 bis -91	2 (9,1)	3 (11,1)	5 (10,2)	-90 bis -31	1 (4,6)	4 (14,8)	5 (10,2)	-30 bis 30	4 (18,2)	12 (44,4)	16 (32,7)	31 bis 90	3 (13,6)	3 (11,1)	6 (12,2)	91 bis 150	4 (18,2)	2 (7,1)	6 (12,2)	> 150	3 (13,6)	1 (3,7)	4 (8,2)	
-150 bis -91	2 (9,1)	3 (11,1)	5 (10,2)																							
-90 bis -31	1 (4,6)	4 (14,8)	5 (10,2)																							
-30 bis 30	4 (18,2)	12 (44,4)	16 (32,7)																							
31 bis 90	3 (13,6)	3 (11,1)	6 (12,2)																							
91 bis 150	4 (18,2)	2 (7,1)	6 (12,2)																							
> 150	3 (13,6)	1 (3,7)	4 (8,2)																							

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der <i>Safety</i>-Population ein.</p> <p>Die Analyse (siehe Tabelle 7) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid mit einer HR von 0,10 (95 %-KI [0,03; 0,33], $p < 0,0001$). Demnach senkt Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit einer „Symptomatischen lokoregionären Tumorprogression“ um 90 % zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes (28.06.2017).</p> <p>Um die Patientenrelevanz des Endpunkts „Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression“ zu untersuchen, wurden weitere Analysen durchgeführt. Anstelle von UE wurden <i>Patient Reported Outcomes</i> verwendet, die mit Beschwerden der urogenitalen Organe und Funktionalität in Zusammenhang stehen. Hierfür wurden die Domäne „Miktionsbeschwerden“ (8 Items) des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-PR25</i> sowie des <i>Prostate Cancer Scale (PCS)</i> des <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostata (FACT-P, Version 4.0)</i> herangezogen.</p> <p>Auch hier zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber der Vergleichstherapie. In Tabelle 7 sind die Ergebnisse aller Analysen zum Endpunkt „Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression“ dargestellt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
<p>Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression“</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Studie</th> <th colspan="3">Enzalutamid</th> <th colspan="3">Vergleichsgruppe</th> <th>Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe</th> </tr> <tr> <th>N^a</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>25 % Perzentil [95 %-KI] Monate^b</th> <th>N^a</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>25 % Perzentil [95 %-KI] Monate^b</th> <th>Hazard Ratio^c [95 %-KI] p-Wert^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">Lokoregionäre Tumorprogression mit einem TEAE der Nieren und Harnwege im Zeitfenster ± 30 Tage</td> </tr> <tr> <td>PROSPER^f</td> <td>930</td> <td>4 (0,43)</td> <td>n.e. [37,5; n.e.]</td> <td>465</td> <td>12 (2,58)</td> <td>40,8 [33,2; 40,8]</td> <td>0,10 [0,03; 0,33] <0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Lokoregionäre Tumorprogression mit einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte der Miktionsbeschwerden (QLQ-PR25) im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)</td> </tr> <tr> <td>PROSPER^g</td> <td>933</td> <td>8 (0,86)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> <td>468</td> <td>15 (3,21)</td> <td>33,1 [26,1; n.e.]</td> <td>0,13 [0,05; 0,31] <0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Lokoregionäre Tumorprogression mit einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte der Prostate Cancer Scale (FACT-P) im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)</td> </tr> <tr> <td>PROSPER^g</td> <td>933</td> <td>9 (0,96)</td> <td>n.e. [n.e.; n.e.]</td> <td>468</td> <td>16 (3,42)</td> <td>29,5 [19,4; n.e.]</td> <td>0,16 [0,07; 0,37] <0,0001</td> </tr> </tbody> </table>			Endpunkt Studie	Enzalutamid			Vergleichsgruppe			Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	25 % Perzentil [95 %-KI] Monate ^b	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	25 % Perzentil [95 %-KI] Monate ^b	Hazard Ratio ^c [95 %-KI] p-Wert ^d	Lokoregionäre Tumorprogression mit einem TEAE der Nieren und Harnwege im Zeitfenster ± 30 Tage								PROSPER ^f	930	4 (0,43)	n.e. [37,5; n.e.]	465	12 (2,58)	40,8 [33,2; 40,8]	0,10 [0,03; 0,33] <0,0001	Lokoregionäre Tumorprogression mit einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte der Miktionsbeschwerden (QLQ-PR25) im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)								PROSPER ^g	933	8 (0,86)	n.e. [n.e.; n.e.]	468	15 (3,21)	33,1 [26,1; n.e.]	0,13 [0,05; 0,31] <0,0001	Lokoregionäre Tumorprogression mit einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte der Prostate Cancer Scale (FACT-P) im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)								PROSPER ^g	933	9 (0,96)	n.e. [n.e.; n.e.]	468	16 (3,42)	29,5 [19,4; n.e.]	0,16 [0,07; 0,37] <0,0001
Endpunkt Studie	Enzalutamid			Vergleichsgruppe			Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe																																																										
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	25 % Perzentil [95 %-KI] Monate ^b	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	25 % Perzentil [95 %-KI] Monate ^b	Hazard Ratio ^c [95 %-KI] p-Wert ^d																																																										
Lokoregionäre Tumorprogression mit einem TEAE der Nieren und Harnwege im Zeitfenster ± 30 Tage																																																																	
PROSPER ^f	930	4 (0,43)	n.e. [37,5; n.e.]	465	12 (2,58)	40,8 [33,2; 40,8]	0,10 [0,03; 0,33] <0,0001																																																										
Lokoregionäre Tumorprogression mit einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte der Miktionsbeschwerden (QLQ-PR25) im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)																																																																	
PROSPER ^g	933	8 (0,86)	n.e. [n.e.; n.e.]	468	15 (3,21)	33,1 [26,1; n.e.]	0,13 [0,05; 0,31] <0,0001																																																										
Lokoregionäre Tumorprogression mit einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte der Prostate Cancer Scale (FACT-P) im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)																																																																	
PROSPER ^g	933	9 (0,96)	n.e. [n.e.; n.e.]	468	16 (3,42)	29,5 [19,4; n.e.]	0,16 [0,07; 0,37] <0,0001																																																										

Stellungnehmer: Astellas Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>Lokoregionäre Tumorprogression mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • einem UE der Nieren und Harnwege und/oder • einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte der Miktionsbeschwerden (QLQ-PR25) und/oder • einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte der Prostate Cancer Scale (FACT-P) <p>im Zeitfenster ± 121 Tage (entspricht ± 1 Visite)^e</p> <table border="1" data-bbox="291 730 1173 817"> <tr> <td>PROS PER^g</td> <td>933</td> <td>16 (1,71)</td> <td>n.e. [37,5; n.e.]</td> <td>468</td> <td>28 (5,98)</td> <td>40,8 [25,7; 40,8]</td> <td>0,17 [0,09, 0,32] <0,0001</td> </tr> </table> <p>Quellen: (26, 27) a: Anzahl Patienten in der Auswertung b: Berechnet mit der Brookmeyer and Crowley Methode c: Die Hazard Ratio basiert auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodell d: Der p-Wert basiert auf einem nicht stratifiziertem log-rank Test e: Das Ereignis, das als erstes eingetreten ist, wird für die Analyse herangezogen. f: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population. g: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht;</p> <p>Die nachträglich durchgeführte explorative Analyse zum Endpunkt „Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression“ weist auf einen Vorteil von Enzalutamid gegenüber der ZVT hin. Die festgestellte Assoziation mit der Grunderkrankung unterstreicht die Relevanz der UE der Nieren und Harnwege im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	PROS PER ^g	933	16 (1,71)	n.e. [37,5; n.e.]	468	28 (5,98)	40,8 [25,7; 40,8]	0,17 [0,09, 0,32] <0,0001	
PROS PER ^g	933	16 (1,71)	n.e. [37,5; n.e.]	468	28 (5,98)	40,8 [25,7; 40,8]	0,17 [0,09, 0,32] <0,0001			

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) [online]. Stand: 16.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2019.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 955. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A20-46. [online]. Stand: 12.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3724/2020-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-541.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 941. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A20-36 [online]. Stand: 29.06.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3634/2020-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-538.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 953. Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-43 [online]. Stand: 30.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3712/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid_D-543.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Xtandi: EPAR - Product information. [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_en.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.
6. Bender, R. Überlegungen zu Estimands aus Sicht der Nutzenbewertung. Stand: 22.01.2019. 2019.
7. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E9. Statistical Principles for Clinical Trials. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96) [online]. Stand: 09.1998. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 1998.
8. 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: 04.09.2020]. 2017.
9. European Medicines Agency (EMA). ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. [online]. Stand: 17.02.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles_en.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.
10. Böhler, Y.-B., Latimer, N., Holmstrom, S., van Engen, A. ISPOR EU 2014 - ISSUE PANEL: SHOULD WE ADJUST OVERALL SURVIVAL ESTIMATES FOR TREATMENT SWITCHING IN ONCOLOGY? [online]. Stand: 2014. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/presentations/205.pdf?sfvrsn=adcb24d5_1 [Zugriff: 04.09.2020]. 2014.
11. Latimer, N. R., Abrams, K. R., Lambert, P. C., Crowther, M. J., Wailoo, A. J. et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials--an

economic evaluation context: methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making* 2014; 34(3): 387-402.

12. Latimer, N. R., Abrams, K. R., Lambert, P. C., Morden, J. P., Crowther, M. J. Assessing methods for dealing with treatment switching in clinical trials: A follow-up simulation study. *Stat Methods Med Res* 2018; 27(3): 765-784.

13. Morden, J. P., Lambert, P. C., Latimer, N., Abrams, K. R., Wailoo, A. J. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 4.

14. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4 A. Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem 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: 19.03.2020]. 2018.

15. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4 A. Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom [online]. Stand: 14.05.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3723/2020-05-14_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678. Treatment Switching in onkologischen Studien. Arbeitspapier - Auftrag GA14-04. [online]. Stand: 30.10.2018. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2014/ga14-04-treatment-switching-in-onkologischen-studien.6113.html> [Zugriff: 04.09.2020]. 2018.

17. Medivation Inc. Supplemental Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 02.10.2018. 2018.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Apalutamid (Erleada®) [online]. Stand: 10.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-542/2020-08-10_Wortprotokoll-Apalutamid_D-538.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2020.

19. Scher, H. I., Beer, T. M., Higano, C. S., Anand, A., Taplin, M. E. et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010; 375(9724): 1437-46.

20. Tran, C., Ouk, S., Clegg, N. J., Chen, Y., Watson, P. A. et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* 2009; 324(5928): 787-90.

21. Medivation Inc. Clinical Study Protocol Version 5 - PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 26.01.2018. 2018.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid [online]. Stand: 20.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2014.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 18.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2265/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_BAnz.pdf [Zugriff: 04.09.2020]. 2015.
24. Pfizer. PROTOCOL MDV3100-14 (C3431005). A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer - Adjustment of Treatment Crossover on Overall Survival. Stand: 22.01.2020. 2020.
25. Astellas. PROSPER - Summary of assessment of association of local progression with deterioration of urinary symptoms and presence of renal/urinary treatment-emergent adverse events (TEAE) Stand: 09.2020. 2020.
26. Astellas. Ergänzende Tabellen zum Endpunkt „Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression“. Stand: 13.08.2020. 2020.
27. Astellas. Ergänzende Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Symptomatische lokoregionäre Tumorprogression“. Stand: 11.08.2020. 2020.

5.2 Stellungnahme Bayer Vital GmbH

Datum	02.09.2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi®
Stellungnahme von	<i>Bayer Vital GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bayer Vital GmbH (Bayer) nimmt zu der am 17. August 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi®) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>Bayer ist Zulassungsinhaber von Darolutamid für die Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Bayer berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung: Insgesamt ist die Untergrenze der in diesem Dossier ermittelten Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da der pU im Schritt 1 die 5-Jahres-Prävalenz zugrundlegt. Ob die hier zugrunde gelegte höhere Anzahl der Obergrenze von 4422 Patienten als eine zuverlässige Schätzung gilt, kann aufgrund der vorliegenden Daten abschließend nicht bewertet werden.</p> <p>Anmerkung: Die Untergrenze der ermittelten Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer sehr ähnlichen Größenordnung zu der Untergrenze der GKV-Zielpopulation, die im zuvor getroffenen G-BA Beschluss zu Enzalutamid im identischen Anwendungsgebiet (Mai 2019) angenommen wurde und ebenfalls im G-BA Beschluss zu Apalutamid weiterverwendet wurde (August 2019) (1, 2). Aus diesem Grund sollte die Untergrenze bei der vorliegenden Bewertung ebenfalls als geeignet bewertet werden.</p>	<p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen und Unsicherheiten hinsichtlich der verwendeten Quellen behaftet. So geht der pharmazeutische Unternehmer in seiner Berechnung initial von Daten zur 5-Jahres-Prävalenz aus, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt. Hinsichtlich der Ermittlung der Anteilswerte von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom stützt er sich für die Untergrenze auf einen Abstract, bei dem detaillierte Angaben zu den Charakteristika und den Beobachtungszeiträumen zur berichteten Studienpopulation fehlen, sodass die Übertragbarkeit dieses Anteilswertes nicht abschließend beurteilt werden kann. Für die Obergrenze dieses Anteilswertes und zur Berechnung des Anteilswertes der Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Publikation heran, die auf Daten zu Patienten beruht, die eine ärztliche Praxis aufsuchten. Da unklar ist inwiefern, das Krankheitsstadium einen Einfluss auf die Frequenz der Arztbesuche hat, ergeben sich weitere Unsicherheiten.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus den Beschlüssen zu Apalutamid vom 1. Oktober 2020 und zu Darolutamid vom 15. Oktober 2020 zu Grunde gelegt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom).2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3784/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3907/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_BAnz.pdf.

5.3 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Gesellschaft für Urologie

Datum	7. September 2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi)
Stellungnahme von	<i>DGHO, DGU</i>

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)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Im ersten Verfahren hatte der G-BA den „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen auf unterschiedlichen Wegen zu identischen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Daten entsprechen weitgehend denen der vorherigen Bewertung, neu sind die Daten aus der finalen Analyse zur Gesamtüberlebenszeit mit Datenschnitt vom Dezember 2019 und die Daten der finalen Analyse zur Mortalität vom Mai 2020. 						G-BA		pU		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt
G-BA		pU		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																		
-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt																		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

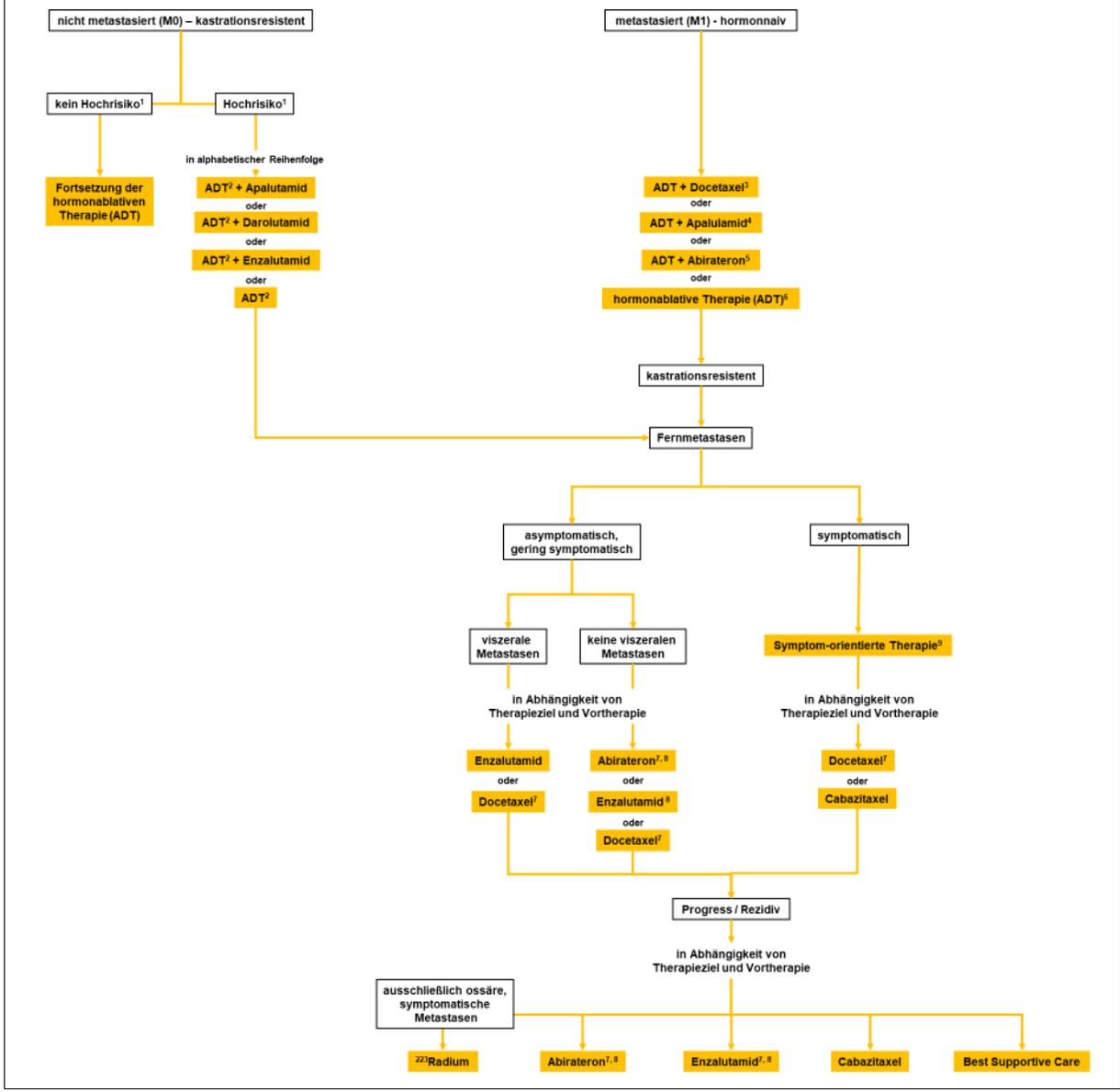
DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien. Allerdings ist inzwischen die Kombination von Androgendeprivation + Androgenrezeptor-Antagonist durch die Zulassung von Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid selbst zu einem neuen Standard in dieser Indikation geworden. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROSPER, eine internationale, multizentrische, 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 rascher PSA Verdopplungszeit von <10 Monaten gegenüber ADT jetzt – nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit - zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. • Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 liegt im ADT/Enzalutamid-Arm bei 48%, im ADT/Placebo-Arm bei 27%. Bei Korrektur auf die Expositionszeit sind die Unterschiede nicht signifikant. Häufiger unter Enzalutamid wurden vor allem Fatigue, arterielle Hypertonie, Sturzneigung, Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis, kardiovaskuläre Ereignisse und ischämische Herzerkrankung dokumentiert. • Häufiger unter Enzalutamid wurden vor allem Fatigue, arterielle Hypertonie, Sturzneigung, Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis, kardiovaskuläre Ereignisse und ischämische Herzerkrankung dokumentiert. <p>Mit Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sind jetzt drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren zugelassen. In Kombination mit Androgendeprivation (ADT) bilden sie den neuen Standard bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und kurzer PSA-Verdopplungszeit.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.</p> <p>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.</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><i>Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate; ² ADT – hormonablativ Therapie ³ ECOG ≤ 1, 6 Zyklen ⁴ ECOG ≤ 1, Therapie bis zum Progress ⁵ ECOG ≤ 1, in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Therapie bis zum Progress ⁶ reduzierter AZ, Kontraindikationen gegen Kombinationstherapien ⁷ die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert ⁸ die Sequenz Enzalutamid \rightarrow Abirateron wird beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom nicht empfohlen ⁹ dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen</p> <p>Zur Definition des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [2, 3]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einem GnRH-Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie <u>und</u>- PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand <u>und</u><ul style="list-style-type: none">o PSA-Wert ≥ 2 ng/ml <u>oder</u>o Nachweis des radiologischen Progresses (nach Definition der Prostate Cancer Working Group) <u>und</u>- Testosteronspiegel < 50 ng/dl. <p>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.</p> <p>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.</p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Drei aktuelle Studien haben die Wirkung von nichtsteroidalen Antiandrogenen auf den bildgebenden Nachweis von Metastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko wurde in den drei Zulassungsstudien zu Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid definiert als eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.</p> <p>Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>MFÜ² (HR³)</th> <th>ÜLZ⁴ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> PROSPER Hussain, 2017 [4] Sternberg, 2020 [5] Dossier </td> <td> kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate </td> <td>ADT⁵</td> <td>ADT + Enzalutamid</td> <td>1401</td> <td> 14,7 vs 36,6⁶ 0,29⁷ p < 0,001 </td> <td> 56,3 vs 67,0 0,73 p = 0,0011 </td> </tr> <tr> <td> SPARTAN Smith, 2018 [6] Small, 2020 [7] Dossier </td> <td> kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate </td> <td>ADT⁵</td> <td>ADT + Apalutamid</td> <td>1207</td> <td> 16,2 vs 40,5 0,28⁷ p < 0,001 </td> <td> 59,9 vs 73,9 0,784 p = 0,0161 </td> </tr> <tr> <td> ARAMIS Fizazi, 2019 [8] Fizazi, 2020 [9] Dossier </td> <td> kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate </td> <td>ADT⁵</td> <td>ADT + Darolutamid</td> <td>1509</td> <td> 18,4 vs 40,4 0,41⁷ p \leq 0,001 </td> <td> n.e. vs n.e. 0,69 p = 0,003 </td> </tr> </tbody> </table>							Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)	PROSPER Hussain, 2017 [4] Sternberg, 2020 [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	56,3 vs 67,0 0,73 p = 0,0011	SPARTAN Smith, 2018 [6] Small, 2020 [7] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Apalutamid	1207	16,2 vs 40,5 0,28 ⁷ p < 0,001	59,9 vs 73,9 0,784 p = 0,0161	ARAMIS Fizazi, 2019 [8] Fizazi, 2020 [9] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Darolutamid	1509	18,4 vs 40,4 0,41 ⁷ p \leq 0,001	n.e. vs n.e. 0,69 p = 0,003
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)																												
PROSPER Hussain, 2017 [4] Sternberg, 2020 [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	56,3 vs 67,0 0,73 p = 0,0011																												
SPARTAN Smith, 2018 [6] Small, 2020 [7] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Apalutamid	1207	16,2 vs 40,5 0,28 ⁷ p < 0,001	59,9 vs 73,9 0,784 p = 0,0161																												
ARAMIS Fizazi, 2019 [8] Fizazi, 2020 [9] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Darolutamid	1509	18,4 vs 40,4 0,41 ⁷ p \leq 0,001	n.e. vs n.e. 0,69 p = 0,003																												

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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;</p> <p>Diese Daten haben im Oktober 2018 zur Zulassung von Enzalutamid, im Januar 2019 zur Zulassung von Apalutamid und im März 2020 zur Zulassung von Darolutamid in dieser Indikation geführt.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Apalutamid</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat ein beobachtendes Verhalten unter Fortsetzung der Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Leitlinien zum Zeitpunkt der Studienplanung und der ersten frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation [2, 3]. Inzwischen haben sich die Androgenrezeptor-Antagonisten selbst als Standard etabliert, s. Abbildung 1.</p>	<p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation ist 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 ADT empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Darolutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet.</p> <p>Für Apalutamid konnte in der Neubewertung nach Fristablauf ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020).</p> <p>Darolutamid steht seit März 2020 im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet zur Verfügung. In der Nutzenbewertung zu Darolutamid konnte mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei Darolutamid handelt es sich somit um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p> <p>Hinsichtlich dieser erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.</p> <p>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.</p> <p>Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>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. Die Daten der vorherigen Nutzenbewertung wurden jetzt durch Daten der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit mit Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 ergänzt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].</p> <p>Nach Erreichen des primären Studienendpunktes wurde die Studie für alle Patienten entblindet und ging in eine Open-Label-Periode über. Innerhalb dieser Periode erhielten alle geeigneten Patienten Enzalutamid nach Ermessen des Prüfarztes. Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts waren 87 Patienten aus dem Kontroll- in den Enzalutamid-Arm gewechselt.</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von PROSPER. Bei der finalen Analyse wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit um 10,7 Monate verlängert (67,0 vs 56,3 Monate), HR 0,73. Der Switch von 87 Patienten (18,6%) aus dem Kontroll- in den</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Enzalutamid. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 67,0 Monate und im Vergleichsarm 56,3 Monate, was einer medianen Verlängerung um 10,7 Monate entspricht.</p> <p>Gleichwohl Enzalutamid zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, wird das Ausmaß des Effektes von</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Enzalutamid-Arm kann zu einer Unterschätzung des Einflusses von Enzalutamid auf die Gesamtüberlebenszeit führen.</p> <p>Die Analyse des Einflusses von Crossover wurde mittels des Rank Preserving Structure Failure Time Model (RPSFTM) durchgeführt, und bestätigt den signifikanten Einfluss von Enzalutamid auf die Gesamtüberlebenszeit.</p>	<p>Enzalutamid im Vergleich zum abwartendem Vorgehen, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Metastasenfreies Überleben</p> <p>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. Das aktuelle Dossier enthält keine Daten zu diesem Endpunkt.</p>	<p>Der Endpunkt Metastasenfreies Überleben (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.</p> <p>Das MFS war im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 21,9 Monate im Median verlängert.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.
	<p>4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen</p> <p>Das aktuelle Dossier enthält keine Daten zu diesem Endpunkt.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Symptomatik / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen FACT-P und EQ-5D-3L erhoben. Das aktuelle Dossier enthält keine Daten zu diesem Endpunkt.</p> <p>Im Dossier werden Daten zur Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (HR 0,30; p<0,0001) und der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Therapie (HR 0,54; p<0,0001) präsentiert.</p>	<p>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.</p> <p>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 16,7 Monate verlängert. Der Unterschied ist statistisch signifikant.</p> <p>Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendepriavation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Enzalutamid-Arm bei 48%, im ADT/Placebo-Arm bei 27%. Bei Korrektur auf die Expositionszeit waren die Unterschiede nicht signifikant (17% versus 20%). Häufiger unter Enzalutamid als im Kontrollarm traten auf (alle Schweregrade): Fatigue (46%), muskuloskelettale Ereignisse (34%), Hypertonie (18%), Stürze (18%), Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis (8%), kardiovaskuläre Ereignisse (6%), ischämische Herzerkrankung (6%) und Zweitneoplasien (5%). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Enzalutamid-Arm bei 17% versus 9% im Placebo-Arm.</p> <p>Ein signifikanter Unterschied bei den schweren UEs bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege ist wahrscheinlich eher auf den Rückgang von Symptomen im Urogenitaltrakt zurückzuführen.</p>	In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE Unterschiede. Hierbei liegen ein Vorteil und mehrere Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

Stellungnehmer: DGHO und DGU

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die klinische Bewertung der schweren UEs bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurde gegenüber dem ersten Verfahren inhaltlich korrigiert. Der Vorschlag für einen beträchtlichen Zusatznutzen beruht jetzt vor allem auf der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige.</p>	

5. Ausmaß des Zusatznutzens

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 synchronem Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lang protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [10, 11]

- kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress
- Gleason Score ≥ 8
- PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

Inzwischen liegen Daten großer randomisierter Studien zu drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom vor: Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid. Damit wurde formal eine neue Indikation geschaffen. Als Parameter für ein hohes Progressionsrisiko wurde in allen drei Zulassungsstudien eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate gewählt.

Die Ergebnisse der drei Substanzen sind vergleichbar. Daten aus einem Head-to-Head-Vergleich liegen nicht vor. In allen drei Zulassungsstudien wurde der PSA-Wert rasch gesenkt und das metastasenfremde Überleben signifikant verlängert. Nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit wurde jetzt auch die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert, auch hier sind die Daten der drei Substanzen vergleichbar.

Gegen den Gewinn an Überlebenszeit durch Enzalutamid, und die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie einschl. zytotoxischer Therapie sind die Nebenwirkungen abzuwägen. Diese sind in dieser Altersgruppe relevant (Fatigue, Fallneigung, Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse). In Abhängigkeit von der Komorbidität dieser älteren Patientengruppe zeichnet sich hier eine Gruppe von Patienten ab, die möglicherweise nicht für eine Therapie mit Enzalutamid geeignet sind.

Androgendeprivation plus Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren sind der neue Standard beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom mit einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

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/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Parker C, Castro E, Fizazi K et al.: Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Clinical Ann Oncol Jun 25:S0923-7534(20)39898-7, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.06.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011)
4. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536)
5. Sternberg C, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 382:2197-2206, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2003892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003892)
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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546)
7. Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al.: Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 38, Issue 15 suppl, Abstract 55516, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5516
8. 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671)
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Overall Survival (OS) Results of Phase III ARAMIS Study of Darolutamide (DARO) Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). JCO 38:15 (Suppl.) Abstract 5514 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5514
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](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529)

5.4 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	07.09.2020
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)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 17. August 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi™) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung.</p> <p>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) und metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p> <p>Hintergrund zum Erkrankungsstadium</p> <p>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 versagt hat. In diesem Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen – als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität –</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>Daher nimmt Janssen zu dem folgenden Punkt aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.27	<p>Einschätzung zur Aussagesicherheit des Endpunkts Gesamtüberleben</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass für 18,6 % der Patienten mit Behandlungswechsel aus dem Placebo + ADT-Arm in den Enzalutamid + ADT-Arm unklar ist, ob die Gabe von Enzalutamid als Folgetherapie als Treatment Switching im Sinne von [15] anzusehen ist (siehe Abschnitt 2.3.2; „Anmerkung zum Studiendesign“).“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Einschätzung des IQWiG zur Aussagesicherheit bezieht sich auf den Umstand, dass die Studie PROSPER im Nachgang des 1. Datenschnittes, welcher am 08.09.2017 erfolgte, entblindet wurde und im Folgenden die verbleibenden Studienteilnehmer des Kontrollarms damit vor Eintritt eines Progressionsevents nach Ermessen des Prüfarztes in den Interventionsarm übergehen und somit von einer Behandlung mit Enzalutamid profitieren konnten.</p>	Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trotz eines in diesem Verfahren bereits in der Nutzenbewertung erfolgten Verweises auf das relevante IQWiG-Arbeitspapier, gibt allein die Darstellung des Sachverhaltes keinen hinreichenden Aufschluss über den konkret vom IQWiG implizierten Grund für eine Abstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt. Solche uneindeutige Herleitung zur Thematik des Einflusses der Behandlungswechsler auf das Verzerrungspotenzial lag bereits in der Nutzenbewertung zur Studie SPARTAN vor.</p> <p>Es ist festzuhalten, dass in der Studie PROSPER – und damit analog zur Studie SPARTAN – durch die Surrogateigenschaft des Endpunkts MFS ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben bereits zum ersten Datenschnitt und damit vor Entblindung und Behandlungswechsel postuliert werden kann [1]. Mit dem nun vorliegenden zweiten (31.05.2018) bzw. dritten (15.10.2019) Datenschnitt konnte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens auch unabhängig vom Surrogatendpunkt MFS in der Studie PROSPER nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung dieser zu allen Datenschnitten vorliegenden Evidenz, dass eine Behandlung mit Enzalutamid zu einem statistisch signifikant verlängerten Überleben beiträgt, muss festgehalten werden, dass die Richtung der Verzerrung ausschließlich zuungunsten der Prüfintervention ausfallen kann.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 4 A Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen . Stand:30.03.2020. 2020.

5.5 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	03. September 2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid/Xtandi®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten im Vergleichsarm (Placebo+ADT) der Studie PROSPER konnten nach Ermessen des Prüfarztes unter Beibehaltung der ADT Enzalutamid erhalten. Solch ein Behandlungswechsel war nur für Patienten ohne Krankheitsprogression bzw. für Patienten mit einer Krankheitsprogression aber fortgeführter Studienmedikation vorgesehen. Insgesamt wechselten 18,6 % der Patienten zu einer Behandlung mit Enzalutamid. Mit Verweis auf sein Arbeitspapier „Treatment Switching in onkologischen Studien“ stuft das IQWiG das Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch ein. Der Beginn einer Enzalutamid-Therapie bei Patienten mit Krankheitsprogression im Placebo+ADT-Arm sei zudem als Folgetherapie und nicht als Wechsel der Therapie für die ursprüngliche Erkrankung anzusehen.</p> <p>Grundsätzlich kommt es bei einem Behandlungswechsel zu einem Bias - jedoch sollte aus Sicht von MSD die Richtung der Verzerrung in die Bewertung mit einfließen. Eine Herabstufung der Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen für diesen Endpunkt ist nicht plausibel, da bei einem Wechsel von Placebo auf eine potenziell wirksame Therapie davon auszugehen ist, dass die Verzerrung zuungunsten der Prüfintervention ausfällt. Dies ist unabhängig von der Einstufung von Enzalutamid als Folgetherapie oder Behandlungswechsel zutreffend.</p>	<p>Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	07.September.2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko)
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.25, Z. 22 - 24	<p><u>Berücksichtigung des Endpunktes Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</u></p> <p><i>„Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A des Dossiers weitere Endpunkte heranzieht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der Erstbewertung A18-80).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie steht im direkten Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression aufgrund eines Therapieversagens. Eine Krankheitsprogression bedeutet eine deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes sowie eine mögliche Metastasierung und deren Folgekomplikationen. Des Weiteren ist die Gabe einer Chemotherapie mit starken Nebenwirkungen verbunden, welche die Patienten spürbar beeinflussen können und die wegen lebensbedrohlichen Toxizitäten einer Überwachung bedürfen [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des Endpunktes Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt und Anerkennung eines Zusatznutzens auf Basis der Resultate zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.</p>	<p>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.</p> <p>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 16,7 Monate verlängert. Der Unterschied ist statistisch signifikant.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

[1] Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. *Urologic oncology* 2012; 30(4 Suppl): S15-9.

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller

Datum	07.09.2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Xtandi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. August 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Enzalutamid (Xtandi®) von Astellas Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Enzalutamid in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.</p> <p>In der zurückliegenden Erstbewertung des Anwendungsgebiets im Jahr 2019 sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an und befristete den Beschluss für ein Jahr mit der Auflage, die Ergebnisse aus dem ausstehenden 3. Datenschnitt vorzulegen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA erneut das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation fest.</p> <p>Der Hersteller legt gemäß der Auflage nun die Ergebnisse des 3. Datenschnittes vor, mit dem zugleich die Studie aufgrund des statistisch signifikanten Überlebensvorteils beendet wurde. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus einer Abwägung der großen Vorteile beim Gesamtüberleben sowie der negativen und positiven Effekte bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, • zu Fragestellungen und Einschlusskriterien, • zur Informationsbeschaffung, • zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, • zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel <ul style="list-style-type: none"> ➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse, ➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie ➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren, • zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht näher begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie,• Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zu-dem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	7. September 2020
Stellungnahme zu	Enzalutamid (Prostatakarzinom) (Ablauf Befristung), Nr. 955, Auftrag A20-46, Stand: 12.08.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Enzalutamid ist ein starker Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und unterbindet infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie die Bindung an die DNA, sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind (1).</p> <p>Enzalutamid wurde initial zugelassen am 21.06.2013 für die Indikation „zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC („castration-resistant prostate cancer“), deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“, zugelassen.</p> <p>Am 23.10.2018 wurde Enzalutamid dann auch zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom („nonmetastatic“ CRPC, nmCRPC) zugelassen (1). Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung behandelt diese Indikationserweiterung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung S. 4, S. 10	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="331 549 1202 683"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 549 770 587">Indikation</th> <th data-bbox="770 549 1202 587">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 587 770 683">erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom</td> <td data-bbox="770 587 1202 683">abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT^b</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 687 1202 826">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b	<p>Die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation ist 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 ADT empfohlen.</p> <p>Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Darolutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet.</p> <p>Für Apalutamid konnte in der Neubewertung nach Fristablauf ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020).</p> <p>Darolutamid steht seit März 2020 im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet zur Verfügung. In der Nutzenbewertung zu Darolutamid konnte mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden.</p> <p>Bei Darolutamid handelt es sich somit um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich dieser erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.</p> <p>Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.</p> <p>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.</p> <p>Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p>
IQWiG Dossier- bewertung S. 5, S. 11–27	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Es wurde die zulassungsrelevante Studie PROSPER in die Bewertung eingeschlossen: Eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT (Androgendeprivationstherapie) gegenüber einer Behandlung mit ADT (zuzüglich Placebo) verglichen wird (2;3).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 528–530</p>	<p>In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem asymptomatischen Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen. Das Hochrisiko-nmCRPC war definiert als prostataspezifisches Antigen(PSA)-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate. Des Weiteren mussten Patienten einen Testosteronserumwert ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) und einen PSA-Wert ≥ 2 ng/ml sowie einen dreimaligen Anstieg des PSA-Wertes während einer ADT (PSA1 < PSA2 < PSA3; mit einem Intervall ≥ 1 Woche zwischen jeder Bestimmung) vor Studieneinschluss aufweisen.</p> <p>Hier ist zu beachten, dass diese Einschlusskriterien breit definiert waren (PSA ≥ 2 ng/ml, PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate). Im Studienkollektiv war das mediane PSA mit über 10 ng/ml (3) höher und die mediane PSA-Verdopplungszeit mit 3,7 Monaten deutlich kürzer.</p> <p>In der Studie erhielten die 1401 Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT oder mit Placebo + ADT. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate/≥ 6 Monate) und nach der Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab zu Studienbeginn (ja/nein).</p> <p>Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und u. a. Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung, Hirnmetastasen, Hinweisen für verstärkte Krampfneigung oder Synkopen innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (Modul 4A, S. 528–530) ausgeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der primäre Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), welches jedoch keinen validierten patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Sekundäre Endpunkte waren u. a. Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur antitumorösen Folgetherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) und Nebenwirkungen.</p> <p>Bei der Operationalisierung der Nebenwirkungen wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses berechnet. Dies stellt kein klinisch bedeutsames Maß für die komparative Bewertung der Rate an Nebenwirkungen dar und wird von der AkdÄ nicht berücksichtigt. Auf der anderen Seite wurden in der IQWiG Dossierbewertung die Todesfälle aufgrund von Nebenwirkungen nicht bewertet – ein Endpunkt, der sehr wichtig für die Bewertung der Sicherheit ist.</p> <p>In der Studie erhielten 34,2 % der Patienten im Interventionsarm (Enzalutamid + ADT, E-Arm) und 66,2 % der Patienten im Vergleichsarm (Placebo + ADT, P-Arm) eine Folgetherapie, am häufigsten mit Abirateron oder Docetaxel. Ein Cross-over in den E-Arm war nach Ende der Doppelblindphase erlaubt. Durch den Wechsel von 18,6 % der Patienten des P-Arms in den E-Arm wurde das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse erhöht.</p> <p>Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Nebenwirkungen ist in dieser Studie zu kurz, da sie bereits 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation endete. Dies gilt auch für den Endpunkt Morbidität. Eine Ausnahme bildeten Patienten, die sich für die Nachbeobachtung weiter in der jeweiligen Studienklinik vorstellten;</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei diesen erfolgte nämlich eine Nachsorge für Symptomatik und HRQoL, was zusätzlich zur Verzerrung der Ergebnisse führt.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6–7, S. 28–34</p>	<p><u>Eingeschlossene Endpunkte</u></p> <p>OS</p> <p>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • E-Arm 67,0 vs. 56,3 P-Arm • Hazard Ratio [HR] 0,73 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,61–0,88); p = 0,001 <p>Für das OS zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für den E-Arm.</p> <p>Morbidität</p> <p>Für die Endpunkte stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz, Gesundheitszustand und HRQoL bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p> <p>Nebenwirkungen</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vom IQWiG nicht bewertet wurden:</p> <p><u>Todesfälle aufgrund von UE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis (N (%)): E-Arm 51 (5 %) vs. 3 (1 %) P-Arm <p>Bei 51 Patienten im E-Arm führten Nebenwirkungen zum Tod des Patienten. In der zweiten Originalpublikation der PROSPER-Studie wird dieser Unterschied damit erklärt, dass die Patienten im E-Arm eine längere Behandlungsdauer hatten (E-Arm: im Median 33,9 Monate vs. P-Arm 14,2 Monate) und dass die Todesfälle in der Mehrheit kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten, die kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten, waren, die nicht mit Enzalutamid assoziiert seien (2). Dies widerspricht allerdings den Ausschlusskriterien, da Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Erkrankung ausgeschlossen waren. Außerdem wurden nur 15/51 Todesfällen im E-Arm als „kardiovaskulär“ klassifiziert. Es wird auch nicht erklärt, wieso es im E-Arm 48 Todesfälle mehr waren, bei einer medianen Differenz von nur 19,7 Monaten Behandlungszeit zwischen den Therapiearmen.</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: E-Arm 15,9 % vs. 5,6 % P-Arm <p><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: E-Arm 8,1 % vs. 2,2 % P-Arm 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: E-Arm 6,6 % vs. 1,7 % P-Arm <p><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: E-Arm 8,7 % vs. 9,9 % P-Arm <p><i>Hypertonie (schwere UE)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Ereignis: E-Arm 5,8 % vs. 2,4 % P-Arm 	
<p>IQWiG Dossier bewertung S. 8–9 S. 34–38</p>	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der Überlebensvorteil Enzalutamid vs. Placebo ist beträchtlich (im Median 10,7 Monate), jedoch bestand kein Vorteil bei den anderen ausgewählten Endpunkten (Morbidität, Nebenwirkungen). Das OS war auch lediglich sekundärer Endpunkt in der Studie, was die Ergebnissicherheit schmälert.</p> <p>Die Studie PROSPER hat einige Limitationen (s. o.), sodass maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Insbesondere kann der Zusatznutzen nur für die tatsächlich behandelte Patientengruppe abgeleitet werden, also Patienten mit einem ECOG von 0–1, keinen kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit (etwa 77 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine PSA-Verdopplungszeit von unter 6 Monaten).</p> <p>Problematisch sind allerdings die Nebenwirkungen, insbesondere die hohe Rate an tödlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen und die häufigeren psychiatrischen und neurologischen Nebenwirkungen. Diese sollten im Rahmen einer Phase-IV-Studie</p>	<p>Die in der Endpunktkategorie Mortalität erzielte Verbesserung durch Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet.</p> <p>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.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Enzalutamid.</p> <p>Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Enzalutamid im Vergleich zu abwartendem Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede, wobei sowohl ein Vorteil als auch mehrere Nachteile vorliegen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiter untersucht werden und kardiovaskuläre Erkrankungen konsequent als Kontraindikation für Enzalutamid eingestuft werden. Bisher sind in der Fachinformation lediglich Warnhinweise bezüglich der Ausschlusskriterien der Phase-III-Studie und einer potenziellen QT-Verlängerung durch ADT vorhanden (1). Von den 51 an Nebenwirkungen gestorbenen Patienten im E-Arm sind elf an kardiovaskulären Ereignissen, drei an Schlaganfällen und ein Patient an plötzlichem Tod gestorben, während im P-Arm nur ein Tod aufgrund einer kardiovaskulären Nebenwirkung auftrat (4). Der Vergleich der absoluten Zahlen muss die 2:1 Randomisierung und die längere Behandlungsdauer im E-Arm berücksichtigen. Die PROSPER-Studie zeigt aber deutlich, dass die Toxizität von Enzalutamid erheblich sein kann und entsprechend bei der Therapie berücksichtigt werden muss. Weiterhin sollten die Ereignisse der Patienten nach dem Cross-over berücksichtigt werden, denn in dieser Patientengruppe wurden auch über 5 % UE mit letalem Ausgang berichtet (5).</p> <p>Insgesamt stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu. Der in der PROSPER-Studie nachgewiesene Überlebensvorteil wiegt den höheren Schaden durch Nebenwirkungen auf. Es besteht deshalb auch aus Sicht der AkdÄ ein beträchtlicher Zusatznutzen für Enzalutamid in dieser neuen Indikation. Patienten mit langer PSA-Verdopplungszeit und günstigerer Prognose profitieren möglicherweise weniger von einer Therapie mit Enzalutamid in diesem Stadium.</p>	<p>gegenüber. Im Ergebnis stellt der G-BA für Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT einen geringen Zusatznutzen fest.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie PROSPER. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p> <p>Vor dem Hintergrund der Entblindung der Studie bzw. des Behandlungswechsels wird zudem der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als potenziell hoch verzerrt angesehen.</p> <p>Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit</u> Für Enzalutamid bei erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2018.
2. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197-2206.
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465-2474.
4. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (Supplement). *N Engl J Med* 2018; 378: 2465-2474.
5. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (Supplement). *N Engl J Med* 2020; 382: 2197-2206.

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 21. September 2020
von 10.01 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Maechler
Herr Dr. Hatz
Herr Dr. Brauner
Herr Giersdorf

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

Herr Dr. Dintsios
Frau Dr. Schmall

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

Herr Dr. Simang
Frau Dr. Dach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer GmbH:**

Frau Runkel
Herr Löffler

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

Frau Schulat
Frau Kerßenboom

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Grimm
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Heute machen wir Anhörungen. Wir beginnen mit Enzalutamid, Ablauf der Befristung, erneute Nutzenbewertung. Basis des heutigen Termins und des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. August 2020, die Sie kennen, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Astellas Pharma, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie, MSD Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Pfizer Pharma GmbH, Bayer Vital GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Pflicht erfüllen und die Anwesenheit kontrollieren. Wir zeichnen das auf und führen ein Wortprotokoll. Es müssten da sein für Astellas Pharma, also für den pharmazeutischen Unternehmer zum einen Frau Maechler, Herr Dr. Hatz, Herr Dr. Brauner und Herr Giersdorf, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn, für die DGHO und für die Deutsche Gesellschaft für Urologie zum einen Herr Professor Wörmann und Herr Professor Dr. Grimm, für Bayer Vital Herr Dintsios und Frau Dr. Schmall, für MSD Herr Dr. Simang und Frau Dr. Dach, für Pfizer Frau Runkel und Herr Löffler, für Janssen-Cilag Frau Schulat und Frau Kerßenboom und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Dann haben wir Sie alle. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend die wichtigsten Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzulegen, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Astellas? – Frau Maechler, bitte.

Frau Maechler (Astellas): Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir zum eigentlichen Thema kommen, würde ich gern die Gelegenheit nutzen, das Team und mich vorzustellen. Mit mir gemeinsam anwesend sind Herr Ole Giersdorf und Herr Dr. Maximilian Hatz, beide aus der Abteilung Market Access sowie Herr Dr. Reinhard Brauner, wie ich aus dem Bereich der Medizin. Mein Name ist Gudrun Maechler; ich bin Medical Director bei Astellas Pharma.

Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen offene Fragen zum Wirkstoff Enzalutamid im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung bei dem Anwendungsgebiet des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Hochrisikopatienten, kurz nmCRPC, diskutieren können. Wie bereits erwähnt, ist Enzalutamid dem G-BA bereits bekannt, die Substanz wurde im Jahr 2013 in Deutschland eingeführt und hat darauf folgend mehrere Indikationserweiterungen erhalten. Während Enzalutamid in den ersten zwei Indikationen vom G-BA in allen Patientenpopulationen einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen wurde, hat der G-BA in der im Jahr 2019 erfolgten Erstbewertung des nmCRPC einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Da jedoch die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch unreif waren, hat der G-BA den Beschluss befristet.

Heute freuen wir uns, die erneute Nutzenbewertung des nmCRPC unter Vorlage reifer OS-Daten diskutieren zu können. Der dritte Datenschnitt der Zulassungsstudie PROSPER hat ein

medianes Überleben von Enzalutamid in Kombination mit ADT von 67 Monaten gezeigt, verglichen mit 56 Monaten unter ADT alleine. Damit verlängert Enzalutamid im nmCRPC das mediane Überleben um circa elf Monate, also um fast ein Jahr. Ein Blick auf das gezeigte Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall bestätigt diesen starken Effekt. Dabei sei erwähnt, dass diese Effektstärke in der Methodik des IQWiG sogar am besseren Ende des definierten Bereiches eines beträchtlichen Vorteils einzuordnen ist. Der Endpunkt des Gesamtüberlebens ist in der Regel der am wenigsten verzerrte Endpunkt, insbesondere in einer randomisierten kontrollierten Studie wie der PROSPER-Studie.

Das IQWiG ist jedoch der Ansicht, dass in der PROSPER-Studie für das Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen würde, da Unklarheit bestünde, ob die Patienten Enzalutamid in der Cross-over-Population zulassungskonform erhalten haben. Das IQWiG stuft in der Folge die Aussagesicherheit des Zusatznutzens auf Anhaltspunkt herab. Astellas hat hierzu eine andere Meinung. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme Analysen vorgelegt, die zeigen, dass 83 von 87 Patienten mit einem Cross over und damit über 95 Prozent Enzalutamid eindeutig zulassungskonform erhalten haben. Daher möchten wir an dieser Stelle unsere Forderung erneut wiederholen: Die Aussagesicherheit des Vorteils im Gesamtüberleben mit einem Hinweis zu bewerten.

Des Weiteren möchte ich auf die Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit eingehen. Das IQWiG leitet in der Endpunktkategorie Sicherheit keinen Zusatznutzen ab. Astellas fordert, an dieser Stelle alle statistisch signifikanten Vor- und Nachteile zu betrachten. Des Weiteren hebt Astellas hervor, dass es bei dieser Betrachtung ausschließlich Vorteile zugunsten von Enzalutamid in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gibt, konkret: einen beträchtlichen Vorteil in der Erkrankung der Nieren- und Harnwege. Dieser Vorteil ist für Patienten von erheblicher Relevanz. Auf der Basis dieser Vorteile leitet Astellas auch für die Bewertung der Sicherheit einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Zusammenfassend ist zu sagen: Enzalutamid verlängert im Anwendungsgebiet des nmCRPC nicht nur eindrucksvoll das metastasenfremie Überleben – das war bereits zur Erstbewertung bekannt –, sondern verlängert auch ganz deutlich das Gesamtüberleben in dieser Hochrisikopatientengruppe. Zusätzlich ergeben sich relevante Vorteile in der Sicherheit von Enzalutamid. Dies bestätigt die Erfahrung aus der klinischen Praxis. Enzalutamid ist eine lang erprobte und etablierte Substanz, die aus dem Therapiealltag des Prostatakarzinoms nicht mehr wegzudenken ist.

Insgesamt schätzen wir nun den Zusatznutzen im Sinne des IQWiG bei dieser Neubewertung mit „beträchtlich“ ein. Uns ist jedoch auch wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein Hinweis vorliegt.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Maechler, für diese Einführung. – Ich hätte die erste Frage an Herrn Grimm und an Herrn Wörmann. Die AkdÄ hat in ihrer schriftlichen Stellungnahme auf die zwischen den Studienarmen doch deutlich unterschiedliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge, insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse hingewiesen. Mich würde interessieren, wie Sie diesbezüglich das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid einschätzen, insbesondere im Vergleich zu den anderen in diesem Bereich eingesetzten Wirkstoffen. Dann würde mich

interessieren, wie Sie die Auswirkungen des Cross overs von circa 19 Prozent der Patienten aus dem Kontrollarm der Studie zum neuen Datenschnitt vom Oktober 2019 auf die Aussagesicherheit des Ergebnisses zum Gesamtüberleben werten. Da haben wir immer die altbekannten Diskussionen, wie eine so relativ hohe Cross-over-Rate zu bewerten ist. Aber zunächst, glaube ich, ist die erste Frage noch wichtiger: Nebenwirkungsprofil, insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse mit Todesfolge an Herrn Grimm und an Herrn Wörmann. – Herr Wörmann hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht mit unserer Stellungnahme anfangen, die wir im ersten Verfahren geschrieben haben. Wir hatten damals die Diskussion, dass wir sehr beunruhigt oder auch unzufrieden waren, dass ein neuer Endpunkt für diese Art von Verfahren kreiert worden war. Wir hatten vorher immer über Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben diskutiert, dann gab es den neuen Endpunkt des metastasenfrem Überlebens. Wir hatten ein wenig die Sorge, dass hier mit Worten ein neuer Endpunkt kreiert wird, der eigentlich kein neuer Endpunkt ist. Der Hintergrund war, dass diese Patienten alle einen Progress des PSA haben. Das heißt, wir wissen, dass die Patienten im nicht mehr kurativen Setting sind und haben damals formuliert, dass das metastasenfrem Überleben eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens ist. Das wurde signifikant verlängert. Dann gab es diese Kurven, die stufenförmig abgehen, immer abhängig von den Untersuchungszeitpunkten. Das heißt aber auch, dass eigentlich PSA-Anstieg oder metastasenfrem Überleben nur heißt, dass zu dem Zeitpunkt, an dem man schaut, bildgebend noch keinen Metastasen nachweisbar waren. Dann haben wir damals formuliert, dass eben – in Anführungsstrichen – „nur“ das metastasenfrem überleben verlängert war, dass es eine individuelle Abschätzung sein muss, ob man die Patienten mit diesem Vorteil einer Dauertherapie mit Enzalutamid aussetzt. Da hatten wir darauf hingewiesen, dass wir Überlebenszeitdaten brauchen.

Jetzt haben wir ein wenig den Vorteil, dass wir zum einen viel längere Daten, dass wir einen Überlebensvorteil haben, der signifikant ist und der ziemlich genau in dem Rahmen liegt, in dem die beiden anderen Präparate, die inzwischen zugelassen wurden, nämlich Apalutamid und Darolutamid, liegen, jeweils im Bereich einer Verbesserung des Hazard Ratios von etwa 25 bis 30 Prozent. Da sind die Todesfälle mit eingerechnet. Die Diskussion, die jetzt aufkommt, ist: Ja, ich glaube, es gibt ein besonderes Nebenwirkungsspektrum dieser Präparate. Die liegen im Kreislaufbereich, im Bereich der Durchblutungsstörungen, im Bereich der Hypertonie, und zum Beispiel war auch die Sturzneigung bei Patienten mit Enzalutamid deutlich häufiger.

Dabei scheint es sich um einen Substanzklasseneffekt zu handeln, der allerdings – und das sieht jetzt nach Daten mit einer langen Beobachtung so aus – bei Enzalutamid bei entsprechend langer Expositionszeit deutlicher zum Tragen kommt. Die Behandlungszeit bei Enzalutamid ist deutlich länger als im Kontrollarm. Da es keinen direkten Head-to-Head-Vergleich der Substanzen gibt und Enzalutamid die längste Nachbeobachtungszeit hat, würde ich mich zurzeit nicht aus dem Fenster lehnen und sagen: Das ist ein Enzalutamid-spezifisches Problem. Ich neige eher dazu, zum jetzigen Zeitpunkt zu denken, dass es sich um einen Substanzklasseneffekt handelt, und würde nicht sagen, dass es uns die jetzigen Daten erlauben, zu sagen: Das eine Präparat ist deutlich schlechter oder deutlich besser als die

anderen verträglich. Das wäre meine Einlassung. Jetzt weiß ich erfahrungsgemäß, dass Herr Grimm noch vervollständigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich glaube, das ist nicht substanzklassenspezifisch, sondern wir sehen insgesamt bei der antiandrogenen Therapie, egal in welcher Form, dass das zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen kann. Das sehen wir auch bei der einfachen Androgendeprivation, wenn wir damit zum Beispiel kardial vorbelastete Patienten in verschiedenen anderen Settings behandeln. Ich glaube, das hat nichts mit der Substanzklasse zu tun. Das ist einfach inhärent in der Androgendeprivation, die hier, wenn Sie so wollen, auf die Spitze getrieben wird. Ich glaube auch nicht, dass das ein Enzalutamid-Effekt ist. Einen Head-to-Head-Vergleich haben wir letztlich nicht. Ich denke aber, wie gesagt, das liegt an der Art der Therapie und nicht an der Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Cross over, nehmen wir zur Kenntnis, ist so.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Cross over nehmen wir zur Kenntnis: Die Frage ist, das haben wir schon bei der letzten Anhörung diskutiert, wie weit sich das auf das Gesamtüberleben auswirkt. Dazu haben wir uns in unserer Stellungnahme geäußert, dass das den Effekt auf das Gesamtüberleben eher schlechter dastehen lässt, annehmbar jedenfalls, und dass wir nicht davon ausgehen, dass es einen Effekt in die andere Richtung haben würde.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich noch ergänzen, ich habe das vorhin nicht erwähnt. 19 Prozent ist verglichen mit anderen Zahlen keine sehr hohe Zahl. Bei dem Nierenzellkarzinom lagen wir regelhaft bei den Iniblen zwischen 50 und 70 Prozent, und das war aber höher, was Cross over angeht. Es wäre aber trotzdem wünschenswert gewesen, dass man versucht hätte, mit den vorhandenen Methoden – es gibt mindestens drei, die man einsetzen kann, um Cross over zu korrigieren – zu schauen, ob sich dieser Effekt wirklich auswirkt. Diese ausführliche Analyse habe ich im Dossier nicht gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann schaue ich in die Runde: Wer hat Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage oder Anmerkung zu dem Treatment-Switching, die an den Hersteller geht. Ich glaube, dass da ein Missverständnis vorliegt. Sie hatten gesagt – das haben Sie in Ihrer Stellungnahme auch so geschrieben –, dass von den 87 Patienten, die auf Enzalutamid nach Entbindung gewechselt sind, 84 Patienten zulassungskonform behandelt worden sind. Ich glaube, es geht nicht darum, ob die Patienten zulassungskonform behandelt worden sind, sondern ob es ein Treatment-Switching gab, das sich verzerrend auf den Effekt auswirkt. Für einen Teil der Patienten, die nach Progression gewechselt sind, stellt Enzalutamid gegebenenfalls eine valide und zugelassene Nachfolgetherapie dar. Das ist für vier der 87 Patienten tatsächlich der Fall, für die anderen, und zwar für 79 Patienten, ist es so, dass die vor Progression gewechselt sind. Das ist gerade die Indikation, die es hier zu bewerten gilt. Für die ist es natürlich problematisch, dass sie gewechselt sind. Das heißt, von den 87 Patienten sind 79 tatsächlich vor Progression gewechselt, und weitere vier sind zwar nach Progression gewechselt, haben aber die Zulassungsvoraussetzungen für Enzalutamid nicht

erfüllt. Das heißt, wenn man sagen will, wie groß der Anteil der Patienten ist, die einen verzerrenden Einfluss durch ihr Treatment-Switching haben, sind es tatsächlich die 83 Patienten und nicht genau andersherum, wie Sie es gesagt haben.

Was die Richtung der Verzerrung angeht, muss man sagen, dass es letztlich unklar ist, wo das hingeht. Ich glaube – und das hat Herr Wörmann gerade gesagt –, dass wir uns alle wohler fühlen würden, wenn es eine Auswertung gegeben hätte, in der es kein Treatment-Switching gegeben hätte; dann hätte man es einfach gewusst. Jetzt sind wir in der Situation, in der wir sind, und deshalb haben wir da einen Anhaltspunkt für diesen Endpunkt abgeleitet.

Ein zweiter Punkt, den ich gern noch ansprechen möchte, kam auch aus Ihrem Eingangsstatement, und zwar ging es um die Sicherheit. Sie haben gesagt, dass wir da keinen Vorteil abgeleitet haben. Die Frage in der Situation ist: Wir haben Enzalutamid plus ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT. Das heißt, der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist das Enzalutamid. Was wir mit diesem Endpunkt zur Sicherheit und den unerwünschten Ereignissen sagen wollen, sind Aussagen zu Nebenwirkungen zu machen. Die Frage ist: Wie wahrscheinlich ist es, dass es in einer solchen Situation, in der ich eigentlich eine Add-on-Situation habe, Vorteile in den Nebenwirkungen gibt? Das war der Punkt, weshalb wir gesagt haben, die unerwünschten Ereignisse, die aus den Harnwegserkrankungen kommen, sind fraglich, ob das Nebenwirkungen sind oder ob es nicht eher auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist. – Das wäre es erst einmal von mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – pU, wer möchte dazu? – Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Herzlichen Dank, Herr Vervölgyi, für diese Ausführungen. Das waren einige Punkte, die ich mir jetzt notiert hatte, einmal zum Thema Treatment-Switch bzw. dem Thema Cross over und dann auch zu den Nebenwirkungen. Vielleicht fangen wir mit dem Thema Cross over an.

Es ist natürlich eine wichtige Debatte. Ich muss ehrlich gestehen, wir haben uns am Anfang ein wenig gewundert, wie das Thema vom IQWiG in der Nutzenbewertung dargestellt wurde. Es war nämlich die Rede davon, dass es möglicherweise einen größeren Anteil an Patienten gibt, die Enzalutamid nicht zulassungskonform erhalten haben; deshalb sind wir so in der Stellungnahme darauf eingegangen. Sie haben eben ausgeführt, dass das etwas anders zu verstehen sei. Vielleicht noch einmal ganz kurz: Der Treatment-Switch oder Behandlungswechsel wurde ermöglicht, nachdem der primäre Endpunkt erreicht wurde. Man hat festgestellt, dass Enzalutamid offensichtlich Vorteile bietet und wollte diese Vorteile den Patienten nicht vorenthalten. Dementsprechend konnten auch die Patienten, die vorher Placebo bekommen haben, die Behandlung wechseln und mit Enzalutamid weiter therapiert werden.

Dann war es so – das haben wir in der Stellungnahme, glaube ich, sehr ausführlich dargelegt –, dass es acht Patienten gab, die einen Progress erfahren hatten. Bei diesen acht ist es so: Es gab vier Patienten, die asymptomatisch und mildsymptomatisch waren. Es gab aber vier Patienten, bei denen man nicht eindeutig sagen konnte, ob sie asymptomatisch oder mildsymptomatisch waren. Es gibt aber eine Sache, auf die ich gerne hinweisen möchte, nämlich: Wie wurde das Ganze erhoben? Das Ganze wird mit dem BPI Short Form erhoben,

und zwar der Frage 3. Da ist tatsächlich die Einstufung relevant. Wenn also ein Patient einen Wert von unter 4 Punkten erreicht, gilt er als asymptomatisch oder mildsymptomatisch.

In der Studie wurde es aber so erhoben, dass in der gesamten Zeit, in der die Patienten mit dem BPI untersucht wurden, der höchste Wert herangezogen wurde, um diesen Zustand zu determinieren. Es kann also durchaus sein, dass diese vier Patienten einmal diesen Wert überschritten haben, aber bei den anderen Zeitpunkten tatsächlich darunter lagen. Von daher ist es uns wichtig, noch einmal zu betonen, dass man nicht eindeutig sagen kann, dass diese Patienten mildsymptomatisch oder asymptomatisch waren. Bei den anderen 83 Patienten ist aber auf jeden Fall klar, dass diese zulassungskonform behandelt wurden; denn einmal hat Enzalutamid die Zulassung im mCRPC, und Patienten, die keinen Progress erreicht hatten, waren noch im nmCRPC, und damit wurden sie auch innerhalb der Zulassung behandelt. – Das ist Punkt 1.

Ich glaube, das zweite Thema, nämlich der Cross over und ob der Cross over einen verzerrenden Effekt auf das OS haben kann: Es gibt zwei Aspekte, die wir hier noch mal darstellen möchte, und ich glaube, das sind die zwei Fragen, die man immer beantworten muss. Frage 1 ist: Ist das Ausmaß einer möglichen Verzerrung durch den Cross over größer, mittel oder eher gering? Ich glaube, wir haben sehr klar dargestellt, dass sie unserer Meinung eher gering ist. Es gibt auch Simulationsstudien, es gibt andere Erfahrungen, bei denen ein sehr viel höherer Anteil an Patienten die Behandlung gewechselt hat. Mit 18,6 Prozent ist es doch eher ein geringerer Anteil. Auch da möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass dieser Behandlungswechsel durchaus eine Situation sein kann, die so in der Behandlungsrealität vorkommt. Man muss wissen, dass es neue Erkenntnisse zu Enzalutamid gibt. Man hat festgestellt, die Substanz ist offensichtlich wirksam. Natürlich kann es sein, dass Patienten von einer ADT-Monotherapie auf eine wirksamere Therapie mit Enzalutamid umgestellt werden, und von daher repräsentiert dieser Cross over durchaus die Behandlungsrealität. – Das ist Punkt 2.

Punkt 3 bezieht sich auf die Frage nach der Richtung einer möglichen Verzerrung. Wir haben es in der Stellungnahme sehr ausführlich dargestellt. Ich möchte nicht noch einmal auf jeden einzelnen Punkt eingehen. Aber eine Sache ist mir wichtig – Herr Professor Wörmann hat das auch erwähnt –: Es ist richtig, es gibt verschiedene Modelle, mithilfe derer man diesen Effekt untersuchen und versuchen kann, den wahren Effekt zu quantifizieren. Es ist nicht immer eindeutig, welches der Modelle tatsächlich das Beste ist. Deshalb rechnet man üblicherweise verschiedene Modelle.

Wir haben uns hier für das RPSFTM-Modell entschieden; und zwar haben wir einen ganz bestimmten Grund. Diesem Modell liegt eine Annahme zugrunde, genannt der Common-Treatment-Effekt, wie Sie sicherlich wissen, und wir sind der Meinung, dass dieser Common-Treatment-Effekt erfüllt ist. Da dieser Common-Treatment-Effekt erfüllt ist, ist das RPSFTM-Modell das überlegene Modell. Von daher haben wir dieses dargestellt und sind der Meinung, dass es auf dieser Grundlage plus die anderen Argumenten, die wir genannt haben, eigentlich nur so sein kann, dass die Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid erfolgt ist.

Das war eine relativ lange Ausführung. Vielleicht noch kurz zum Thema Safety: Ja, es ist richtig, dieser Vergleich zwischen Enzalutamid und der Vergleichstherapie erfolgte gegenüber Placebo; ADT war die gegebene Hintergrundtherapie in beiden Armen. Die Vorteile, die wir gesehen haben – das haben wir in unserer Stellungnahme im Eingangsstatement betont –,

haben wir vor allen Dingen bei schweren unerwünschten Ereignissen gesehen, nämlich der Nieren- und Harnwege. Es kann durchaus sein, dass das auch mit der Grunderkrankung zusammenhängt. Das wollen wir gar nicht in Abrede stellen. Sie haben gesehen, wir haben in der Stellungnahme auch zusätzliche Informationen hierzu übermittelt. Wir sind jedoch der Meinung, dass diese Nebenwirkungen an sich, dieser wirklich starke Vorteil, den wir bei den SUE gesehen haben, ins Gewicht fallen sollte und auch, dass dieser einen beträchtlichen Zusatznutzen für sich genommen rechtfertigt. Von daher möchte ich noch einmal darauf hinweisen: Nimmt man das alles zusammen, das Thema Treatment-Switching/Behandlungswechsel, das Thema Safety, so sehen wir sehr klar einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hatz. – Zum Thema Nebenwirkungen vielleicht noch einmal die AkdÄ. Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme sehr ausführlich mit dem Nebenwirkungsprofil auseinandergesetzt und nicht nur auf die typischen kardiovaskulären Ereignisse hingewiesen, sondern auch auf die psychiatrischen und neurologischen Nebenwirkungen. Wer macht das? – Herr Professor Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Zunächst will ich betonen, dass wir ähnlich wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid in dieser Indikation sehen. Ich muss sagen, ganz befriedigt haben mich die Antworten zu der deutlichen Zunahme an Todesfällen trotz Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht. In der zweiten Publikation der PROSPER-Studie wird das dadurch erklärt, dass sich die Behandlungsdauer deutlich unterschieden hat; allerdings 48 Todesfälle mehr aufgrund einer Behandlungszeit von 19,7 Monaten. Selbst wenn man das zugrunde legt, was Herr Grimm sicherlich richtigerweise gesagt hat, dass die Androgendprivations-Therapie oder überhaupt die Therapie des Prostatakarzinoms für den kardiovaskulären Bereich nicht sehr positiv ist, ist das für uns keine ausreichende Erklärung. Das war ein Kritikpunkt, den wir hatten.

Der andere Kritikpunkt bezog sich ein wenig auf die Operationalisierung der Nebenwirkungen. Ich denke, es ist ziemlich problematisch, sich letztlich die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses anzuschauen und die Todesfälle nicht als Nebenwirkungen entsprechend zu bewerten. Wir haben einen weiteren Punkt, den Herr Spehn gleich ausführen wird, nämlich die Frage der Folgetherapien, die bisher noch nicht angeklungen ist. Ich würde gerne diesbezüglich an Herrn Spehn weitergeben, dass er sich dazu äußert.

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

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Zu der Frage Anhalt oder Hinweis haben wir noch die Folgetherapien einzubringen; dazu komme ich gleich. Es ist uns aber noch eine weitere Sache aufgefallen. Die Studienergebnisse sind nicht komplett auf die Versorgungsrealität übertragbar. Wir haben ein doch besonders ausgesuchtes Patientenkollektiv. Die Patienten waren zu 81 Prozent im ECOG 0, also komplett asymptomatisch und in sehr gutem Allgemeinzustand, und zu 19 Prozent im ECOG 1 mit geringen Einschränkungen. Das ist nicht die Versorgungsrealität zum Prostatakarzinom in der allgemeinen Versorgung. Also: Selektion von Patienten mit guten Risiken, das zweite dann Ausschluss von Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Erkrankung. Die sind in dem Alter der Prostatakarzinompatienten deutlich höher.

Eine zweite Sache, die die Aussagewahrscheinlichkeit für einem beträchtlichen Zusatznutzen, den wir wegen des Überlebensvorteils auch sehen – – Eine Einschränkung der Übertragbarkeit ist auch durch die sehr breit definierten Einschlusskriterien gegeben. Da genügt es, PSA über 2 aufzuweisen und eine Verdoppelungszeit unter zehn Monaten. Das ist recht breit aufgestellt. Wenn man sieht, welche Kriterien für Hochrisiko die STAMPEDE-Studie hat: Da wird über 4 PSA als Ausgangswert unter sechs Monaten gefordert.

In der PROSPER-Studie wurden dann aber vor allen Dingen Patienten mit deutlich kürzerer Verdoppelungszeit und auch mit höherem PSA untersucht. Aber das Gesamtkollektiv sollte auch Patienten mit geringem Risiko aufweisen. Wenn man in der Subgruppenanalyse schaut, sieht man für Patienten unter sechs Monaten eine Hazard Ratio im Überleben von 0,69 und bei Patienten mit über sechs Monaten PSA-Verdoppelungszeit 0,90, also eigentlich keine signifikante Wirksamkeit, also gewisse Einschränkungen der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

Das Zweite war etwas schwieriger für uns zu klären, die Folgetherapien. Wenn ein Patient metastasiert ist, besteht in aller Regel die Indikation zu einer systemischen Therapie zusätzlich zur Androgendepression mit einer der belegt lebensverlängernden Option. Das sind Docetaxel, gegebenenfalls gefolgt von Cabazitaxel, Enzalutamid, Abirateron und mittlerweile auch Apalutamid. Wenn man Patienten mit Metastasierung hat – das ist dann der Endpunkt der Studie –, ist es essenziell, dass die Kontrollgruppenpatienten zeitnah eine dieser lebensverlängernden Therapien bekommen. Ob das erfüllt wurde, geht aus den Unterlagen nicht eindeutig hervor.

Einmal hat es 14,7 Monate gedauert median bis zur Metastasierung in der Kontrollgruppe, hat aber 19 Monate bis zur Einleitung einer Folgetherapie gedauert. Das ist etwas lang, nicht grob lang, aber es ist etwas verlängert. Normalerweise sollte das eigentlich etwas schneller geschehen. Dann aber die Folgetherapien: Es steht im Modul 4, dass 66 Prozent in der Kontrollgruppe eine Folgetherapie erhielten. Darunter waren aber nur 13,5 Prozent mit Docetaxel und 23 Prozent mit Abirateron. Man kann 19 Prozent dazurechnen, die über das Cross over Enzalutamid bekommen haben. In der Wirkung ist das auch eine der lebensverlängernden Therapien bei Metastasierung. Wenn man dies zusammenrechnen würde, hätten 57 Prozent der Patienten eine lebensverlängernde systemische Therapie erhalten. Weil möglicherweise welche darunter sind, die Docetaxel und Abirateron bekommen haben, kann das eher weniger als das sein. Das ist aus unserer Sicht eine zu niedrige Quote an Folgetherapien.

Wir waren dadurch etwas verwirrt, dass im IQWiG-Dossier andere Zahlen stehen, ebenfalls dritter Datenschnitt. Da wird für Docetaxel 30,8 Prozent angegeben, nicht 13,5 und für Abirateron 38 Prozent statt 23, das heißt, eine viel höhere Rate. Was davon richtig ist, können wir nicht sagen, weil es der dritte Datenschnitt sein soll. Unsere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre, wie viel Prozent der Kontrollgruppenpatienten zeitnah eine oder mehrere im Verlauf dieser Folgetherapien erhalten haben. Das finden wir nicht. Um bewerten zu können, ob die Therapie im Kontrollarm wirklich adäquat entsprechend der Leitlinien erfolgt ist, wären diese Zahlen eigentlich wesentlich.

Zusammengefasst: Wegen der eingeschränkten Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität und auch wegen der für uns nicht sicher verstehbaren Zahlen zu den Folgetherapien – möglicherweise sind die bei einem zu kleinen Teil erfolgt – wären zumindest die Daten

nachzureichen. Wir sehen bei dieser unsicheren Lage ebenfalls wie das IQWiG nur einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn. – Vielleicht als Erstes der pharmazeutische Unternehmer, Herr Giersdorf, zu den Folgetherapien, dann vielleicht auch Herr Vervölgyi, weil die unterschiedlichen Zahlenangaben in der Dossierbewertung des IQWiG und des pharmazeutischen Unternehmers angesprochen wurden. – Herr Giersdorf, bitte schön.

Herr Giersdorf (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich denke, wo vielleicht die Verwirrung herkommen könnte: Es gibt verschiedene Tabellen, die zum Beispiel dem Studienbericht entnommen werden können. Einmal müssen wir die Darstellung der ersten Folgetherapie und die Darstellung jeglicher Folgetherapien unterscheiden. Dann gibt es noch eine Darstellung von Folgetherapien nach Baseline, die teilweise schon vorher initiiert wurden. Wenn wir über die maßgebliche Tabelle jegliche Folgetherapien reden, die nach Abbruch der randomisierten Intervention gegeben wurden, dann ist es korrekt, dass circa zwei Drittel der Patienten im Vergleichsarm eine solche Folgetherapie erhalten haben und dass ein großer Anteil davon Docetaxel oder Abirateron oder Enzalutamid erhalten hat. Wenn wir noch die 18,6 Prozent der Patienten mit Cross over dazuzählen, kann man letztendlich sagen, dass ungefähr 84 Prozent der Patienten im Vergleichsarm im Laufe der Studie eine wirksame Folgetherapie erhalten haben und dass es verschiedene Gründe gibt, individuelle Situationen, bei denen denkbar ist, dass nicht immer eine Folgetherapie unbedingt indiziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Nachfrage Herr Spehn, dann Herr Jantschak. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Da wollte ich nachfragen. Bei den Folgetherapien im Modul 4 sind auch Substanzen dabei wie Kortikosteroide, Flutamid, Bicalutamid, Denosumab und Zoledronat, diese knochenprotektiven Maßnahmen. Das sind zusätzliche Therapien ohne Nachweis eines Überlebensvorteils. Auf die kommt es nicht an, die sind alle nebeneinander in der Tabelle in Modul 4 A genannt. Was notwendig ist, ist eine Aufstellung, die sagt, wie viele mindestens eine der lebensverlängernden Therapien bekommen haben, weil das den Leitlinien entspricht. Wenn das in der Nähe der 100 Prozent nach längerer Nachbeobachtungszeit ist, dann kann man sagen, dass die Kontrollgruppe adäquat behandelt worden ist. Wenn das niedrig ist – und 60, 67 Prozent halten wir für niedrig –, dann ist eine gewisse Einschränkung in der Konsequenz der Behandlung in der Kontrollgruppe zu erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht noch einmal Herr Giersdorf dazu, dann Herr Jantschak.– Herr Giersdorf.

Herr Giersdorf (Astellas): Ich schaue gerade in die Tabelle. – Es ist so, dass ungefähr 38 Prozent der Patienten im Vergleichsarm Abirateron erhalten haben, ungefähr 23 Prozent Enzalutamid, zusätzlich auch noch die 18,6 Prozent mit Cross over zu Enzalutamid und ungefähr 30 Prozent Docetaxel und ungefähr 10 Prozent Cabazitaxel. Es ist so, dass die Folgetherapie individuell eine Entscheidung des Arztes in Absprache mit den Patienten und unter Berücksichtigung der jeweiligen Situation ist.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte noch eine Rückfrage zur Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext an Herrn Spehn. Sie würden das Problem der schwierigen Übertragbarkeit dann aber bei allen der hier im Nutzenbewertungsverfahren befindlichen Substanzen sehen? Wenn ich das jetzt so überblicke, waren die Einschlusskriterien von Apalutamid und Darolutamid doch sehr ähnlich. Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist – das habe ich bei Herrn Spehn jetzt nicht so genau verstanden –: Sie haben in diesem Kollektiv, das für die Therapie infrage kommt, obwohl die Erkrankung noch nicht metastasiert ist, die Patienten sich noch in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung befinden, mehr Patienten mit ECOG 1 erwartet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Soll ich jetzt antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): 81 Prozent ECOG 0 entspricht nicht dem, was ich von Prostatakarzinompatienten kenne, die in die Behandlung kommen. Das ist in der Praxis ein deutlich geringerer Wert. Da sind auch Patienten im ECOG 2 dabei. Also, dieses Kollektiv ist vom ECOG her sehr gesund. Es kommt noch dazu, dass kardiovaskulären Erkrankungen, die in dem Alter relativ häufig sind, ausgeschlossen sind. Das ist nicht das, was man in der Versorgung erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt hat sich dazu Herr Brauner von Astellas gemeldet, dann würde ich aber noch Herrn Grimm fragen, wie er die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität, gerade mit Blick auf die ECOG-Diskussion, die wir führen, sieht, oder vielleicht Herr Wörmann. – Bitte schön, Herr Brauner.

Herr Dr. Brauner (Astellas): Danke sehr. – Ich möchte Herrn Grimm nicht vorgreifen, der hat gewiss auch eine Meinung dazu. Es ist, glaube ich, wichtig, zu erwähnen, dass wir im Stadium der nmCRPC sind. Die PSA-Verdoppelungszeit, die eben angesprochen wurde, ist bei dieser Hochrisikodefinition dieser Patienten wichtig. Da ist es wichtig zu wissen, dass sich bei einer PSA-Verdoppelung von kleiner 10 Monaten, also bei einer schnellen PSA-Verdoppelungszeit, dieses hohe Risiko bei dieser Patientenpopulation definiert. Ich glaube, es ist wichtig, zu anderen Hochrisikodefinitionen abzugrenzen. Das Zweite ist: Der PSA-Wert von 2 wurde angesprochen; das ist auch wichtig, wenn wir uns beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom befinden. Das heißt, dieser Wert größer 2 ist in der Definition sozusagen drinnen. Das basiert hauptsächlich darauf und es ist, glaube ich, wichtig, zu erwähnen und diese zwei Punkte anzumerken. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Grimm vielleicht ergänzend, dann noch einmal Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann den Einwand von Herrn Dr. Spehn nicht so ganz nachvollziehen. Ich habe gerade noch einmal bezüglich der kardiovaskulären Vorerkrankungen ins Protokoll geschaut. Da wurden Patienten ausgeschlossen, die schwer

herzkrank sind, also mit einer Herzinsuffizienz Grad 3 und 4, oder Patienten, die ein halbes Jahr vorher einen Myokardinfarkt hatten. Dass man solche Patienten nicht mit einer neuen Androgendepriavation bei einem nicht metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom behandeln sollte, ich glaube, das sollte uns als Ärzten allen bewusst sein, und ich halte es für legitim, dass diese Patienten ausgeschlossen worden sind. Sie sind auch aus studienmethodischen Gründen ausgeschlossen worden, weil Sie nicht wollen, dass diese Patienten dann ihre Endpunkte verdünnen, weil die einfach so ein hohes Risiko haben, dass sie an etwas ganz anderem frühzeitig sterben. Man kann sich natürlich darüber unterhalten. Dass Patienten mit ECOG 2 in der Versorgungsrealität vorkommen, ist keine Frage. Es kommen auch Patienten mit Herzerkrankung vor, aber das sind keine Kandidaten für diese Therapie in dieser Situation. Das muss man, glaube ich, berücksichtigen. Die Patienten, für die wir diese Therapie wollen, sind im Großen und Ganzen in der Studie ganz gut abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Jantschak noch mal.

Herr Dr. Jantschak: Herr Grimm hat einiges von der Frage schon beantwortet. Ich hätte jetzt den pU noch einmal gefragt, welche Patienten er konkret ausgeschlossen hat. Ich habe gelesen, dass Patienten mit „clinical significant cardiovascular disease“ ausgeschlossen waren; was davon ist jetzt konkret umfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das für den pU? – Herr Giersdorf, bitte.

Herr Giersdorf (Astellas): Danke. – Das können wir tatsächlich ad hoc nicht im Detail beantworten, das würden wir nachreichen, wenn wir dürfen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wenn Sie wollen, lese ich es Ihnen aus dem Protokoll vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie es, Herr Grimm, dann brauchen wir es nicht mehr. – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Also, im Protokoll heißt es: Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung einschließlich der folgenden Myokardinfarkte innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, unkontrollierte Angina innerhalb von drei Monaten, Herzinsuffizienz NYHA III und IV mit noch ein paar Zusätzen dabei, usw., Bradykardie mit einer Frequenz von unter 45, unkontrollierter Bluthochdruck mit systolischen Werten über 170 oder diastolischen über 105, und es gibt noch ein, zwei weitere Kriterien bezüglich Herzrhythmusstörungen, Mobitz 2 usw. Ich denke aber, das spiegelt ganz gut wider, was ich gesagt habe, dass es hier in der Tat um herzkranken Patienten ging, die man ausschließen wollte und ich denke auch zu Recht ausgeschlossen hat.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht den allgemeinen Punkt: Wir diskutieren immer, dass ECOG-2-Patienten nicht grundsätzlich aus Studien ausgeschlossen werden sollten, weil wir gerade bei den älteren auch die kränkeren unter der Therapie sehen. Trotzdem glaube ich,

dass die Lernkurve hier eine relevante Lernkurve ist. Es geht nicht um den gesamten Allgemeinzustand, um spezifische Nebenwirkungen, die wir unter Enzalutamid nun seit fast acht Jahren gelernt haben. Das ist, glaube ich, adäquat in dieser Studie berücksichtigt. Allerdings müssen wir sagen, dass die Patienten, die Herr Grimm gerade vorgelesen hat, welche sind, bei denen wir die ADT auch absetzen würden, weil ein Teil dieser Patienten mit der Grund-ADT nicht gut behandelt ist. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Die Wortwahl war einschließlich der von Ihnen genannten kardiovaskulären Probleme. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen – darunter kann man auch eine asymptomatische Carotisstenose rechnen oder eine stabile koronare Herzerkrankung, die ist immer noch signifikant. Wenn die nicht mit hineinkommen – und das sind häufigere Erkrankungen –, dann hat man in der Tat eine gewisse Abweichung von der Versorgungsrealität. Im Alter von 70 Jahren hat die Mehrzahl der Männer eine Arteriosklerose. Jetzt kommt es darauf an, wie man die bewertet. „Signifikant“ ist ein breiter Begriff. Es wird dabei bleiben, dass 81 Prozent ECOG-0-Patienten schon ein recht gesundes Kollektiv für das Alter sind und gesünder, als es in der Versorgungsrealität anzutreffen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Herrn Dr. Hatz.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe dazu noch eine Rückfrage an den pU. Wie ich es verstanden habe, wurden Patienten mit ECOG 2 und größer nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern es wurden dann einfach keine Patienten rekrutiert. Können Sie Gründe dafür nennen? Gibt es dazu Informationen? Sind die Patienten, die ECOG 2 hatten, aufgrund anderer Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen worden, oder ist das ein Hinweis darauf, dass die möglicherweise in der Situation an den Studienzentren eine untergeordnete Rolle gespielt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Dr. Hatz, Sie haben das Wort und dann Herr Giersdorf.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Die Frage von Herrn Jantschak wird mein Kollege, Herr Giersdorf, gleich beantworten. Ich wollte noch einen Punkt generell zur Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität und auch zu dem Thema ECOG-Status sagen. Einmal zur Versorgungsrealität: Es wundert uns ein wenig, dass die Diskussion jetzt aufkommt. Ich glaube, wir sind mittlerweile das dritte Verfahren, und wir sind klar der Meinung, dass das Kollektiv, das hier eingeschlossen wurde, ein relevantes Kollektiv ist, das auch in der Versorgungsrealität so gesehen wird. Für dieses Kollektiv konnte sehr klar gezeigt werden, dass die Substanz wirkt und einen entsprechend robusten Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat. Es wundert uns ein wenig, dass wir jetzt so intensiv über dieses Thema diskutieren.

Trotzdem möchte ich noch kurz einen Punkt zum Thema ECOG-Status erwähnen. Ja, Patienten mit ECOG-Status 2 sind in der Studie nicht untersucht worden, aber, was wir nicht vergessen dürfen, ist, dass für Enzalutamid eine große Menge an klinischen Daten erhoben wurde. Es gab beim G-BA bereits andere Nutzenbewertungsverfahren, auch zu anderen Indikationen. Ich darf vielleicht kurz auf die AFFIRM-Studie verwiesen. Das war eine Studie,

in der Patienten mit mCRPC untersucht wurden. Ja, das ist ein etwas anderes Patientenkollektiv, aber in dieser Studie wurden auch Patienten mit ECOG-2-Status eingeschlossen; das waren ungefähr 8,5 Prozent der Patienten in der Studie. Auch hier wurde klar ein robuster Vorteil beim Gesamtüberleben, der auch statistisch signifikant war, zugunsten von Enzalutamid nachgewiesen. Also, die Frage stellt sich für uns grundsätzlich: Warum sollte denn der Effekt, den wir hier gesehen haben, bei diesen Patienten anders sein? Wir haben klare Hinweise darauf, dass Enzalutamid auch bei diesen Patienten wirkt, da der Wirkmechanismus grundsätzlich derselbe ist.

Aber vielleicht zum zweiten Punkt mein Kollege, Herr Giersdorf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Giersdorf, dann Herr Jantschak.

Herr Giersdorf (Astellas): Danke schön. – Ich wollte nur ergänzen, dass die Einschränkung des ECOG-Status in den Einschlusskriterien im Protokoll zu finden ist. Es sollten nur Patienten mit einem Status von 0 oder 1 eingeschlossen werden dürfen.

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

Herr Dr. Jantschak: Beim ECOG 2 hat sich das Missverständnis ergeben, weil in der IQWiG-Bewertung bei dem ECOG größer 2 „0“ steht. Deshalb habe ich vermutet, dass die eingeschlossen waren. Aber jetzt habe ich es hinten auch gesehen, dass die nicht drin gewesen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich möchte noch einmal sagen, dass das Kollektiv, um das es hier geht – Wir müssen uns immer klarmachen, dass das Patienten sind, die bisher keinen Metastasenachweis haben. Herr Wörmann hat immer so schön in den Stellungnahmen geschrieben, die sind eigentlich nur PSA-krank. Wenn Sie sich in den Studien die Kontrollarme mit Androgendeprivation alleine anschauen, leben die Patienten im Median noch rund fünf Jahre mit einer Androgendeprivation alleine. Also, wenn jemand schwer herzkrank ist oder ein ECOG 2 hat, was ja nichts anderes heißt, als dass er nicht mehr in der Lage ist, sich selbst zu versorgen – das sind einfach keine Kandidaten für diese Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Aspekt, und zwar geht es um die patientenberichteten Endpunkte, die in der Studie erhoben worden sind, mit dem BPI-SF, mit dem QLQ-C30. Die haben Sie im ersten Dossier auch geliefert und gezeigt aus dem ersten Datenschnitt. Was uns jetzt nicht klar geworden ist: Sind diese Endpunkte über den ersten Datenschnitt hinaus weiter erhoben worden? Das ist uns nicht ganz klar geworden, zumal Sie im jetzigen Dossier diese Endpunkte mit keinem Wort erwähnen und auch nicht in der weiteren Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen. Darüber haben wir uns etwas gewundert. Deshalb die Frage: Sind die weiter erhoben worden, und falls Ja, gibt es Ergebnisse dazu?

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

Herr Giersdorf (Astellas): Danke. – Nein, nach Inkrafttreten des Open-Label-Amendments wurden diese Endpunkte nicht weiter erhoben.

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

Herr Ehrmann: Eine kurze Frage zur Nebenwirkung Sturzneigung: Sehen Sie bei Enzalutamid Unterschiede, Vorteile oder Nachteile gegenüber Apalutamid oder Darolutamid für diese Indikation? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ehrmann. – Wer möchte dazu? – Herr Giersdorf, dann Herr Grimm und Herr Spehn. Dann haben wir drei, und dann machen wir einen Cut.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Das war, glaube ich, noch eine alte Meldung von Herrn Giersdorf, aber vielleicht kann ich an dieser Stelle kurz übernehmen. – Grundsätzlich muss man sagen, um so etwas beurteilen zu können, müsste man direkt vergleichende Daten haben. Diese direkt vergleichenden Daten gibt es so nicht. Es gibt keine klinische Studie, in der Enzalutamid versus Apalutamid versus Darolutamid untersucht wurde. Dementsprechend kann man, denke ich, aus meiner Perspektive heraus zumindest keine klare Aussage machen, ob es Unterschiede bei der Sturzneigung gibt. Allerdings kann ich mir vorstellen, dass auch die Herren Professoren von den Fachgesellschaften zumindest aus der Versorgungsrealität berichten könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, Herr Wörmann war eben derjenige, der schon gesagt hat, dass es, genau wie Sie gesagt haben, keinen Head-to-Head-Vergleich gibt, dass er bei zumindest leicht negativeren Signalen bei kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen trotzdem noch von einem Substanzklasseneffekt ausgeht. Aber ich will das Herrn Wörmann nicht in den Mund legen, sondern gebe Herrn Professor Grimm und Herrn Spehn das Wort, die das entweder bestätigen oder korrigieren. – Bitte schön, Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das scheint ein Risiko dieser Substanzen zu sein. Es mag sein, dass aufgrund der anderen Struktur von Darolutamid das Risiko geringer ist. Es gibt keinen Head-to-Head-Vergleich. Die Frage ist zurzeit nicht zu beantworten, also das bleibt ein Risiko dieser Substanzen.

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

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Hat sich damit erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte Stunde zusammenzufassen. Machen Sie das, Frau Maechler?

Frau Maechler (Astellas): Nein, das macht der Kollege Dr. Hatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Dr. Hatz, bitte.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen im Namen von Astellas für die sehr gute Diskussion danken und auch für die Möglichkeit, dass wir heute ausführlich Stellung beziehen durften. Ich möchte nochmal kurz darauf hinweisen, dass wir uns grundsätzlich sehr über die Empfehlung des IQWiG aus der Nutzenbewertung gefreut haben, und zwar, dass Enzalutamid im nmCRPC einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist. Dieser Meinung sind wir auch; wir halten auch diese Einstufung für angemessen. Allerdings gibt es einen Punkt, an dem sich unsere Meinung unterscheidet, nämlich wir sind grundsätzlich der Meinung, dass die vorgelegten Daten aus der Phase-III-Studie PROSPER den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. Wir haben heute in der Anhörung gemeinsam einige Aspekte näher beleuchtet. Ich glaube, die sind auch für die Einschätzung, die ich gerade genannt habe, von großer Relevanz. Was ich mir notiert habe, war, dass wir über das Thema Cross over bzw. den Behandlungswechsel gesprochen haben. Ich hoffe, dass wir heute und auch mit unserer Stellungnahme ausführlich darlegen konnten, dass wir erstens das Ausmaß des Cross overs, das zu einer möglichen Verzerrung geführt haben kann, für sehr gering halten und dass zweitens die Richtung einer möglichen Verzerrung nur zuungunsten von Enzalutamid ausgefallen sein kann.

Zusätzlich möchte ich noch einmal bekräftigen, dass die Patienten, die diesen Behandlungswechsel vollzogen haben, zumindest in großer Anzahl, also über 95 Prozent, zulassungskonform behandelt wurden. Wir sehen hier also keinen Grund, von einem entsprechenden Verzerrungspotenzial auf den OS-Effekt auszugehen.

Dann haben wir über das Thema Folgetherapien gesprochen, wir haben über das Thema Nebenwirkungen gesprochen. Ich hoffe, dass wir auch hier Klarheit schaffen konnten. Bei den Nebenwirkungen gab es einen wichtigen Punkt, auf den Herr Vervölgyi hingewiesen hat. Es gibt Nebenwirkungen, gerade bei den SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, bei denen wir klare Vorteile sehen – auch das IQWiG hat hier klare Vorteile gesehen –, und wir möchten noch einmal bekräftigen, dass wir auf dieser Grundlage auch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen.

Dann haben wir lange über das Thema Versorgungsrealität und Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität gesprochen. Ich kann für die Firma Astellas sprechen: Wir sind der Meinung, dass diese Studie korrekt erfolgt ist, dieses Kollektiv repräsentativ und die Versorgungsrealität entsprechend gut abgebildet ist und dass man daher klar von einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgehen kann. Von daher bleibt mir an dieser Stelle nichts mehr anderes übrig, als Ihnen herzlich für die Diskussion heute zu danken. Ich hoffe, dass wir Ihre Fragen gut beantworten konnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hatz, ganz herzlichen Dank an alle, die während der letzten Stunde an der Diskussion teilgenommen, Fragen gestellt oder dieselben beantwortet haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist und dann entsprechend die Abwägung vornehmen, die wir vorzunehmen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich ganz herzlich, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:02 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-05-15-D-541 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.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">• operative Behandlung• Strahlentherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<ul style="list-style-type: none">• 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.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid L02BB04 Xtandi®	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).
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-Analogen oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogen behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist. (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 <ul style="list-style-type: none">• 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	Prostata-spezifisches Antigen
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2008 [6].</p> <p>Protonentherapie, Indikation: Prostatakarzinom. Abschlussbericht des Unterausschusses „Methodenbewertung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. Beschlussdatum: 19.06.2008 Inkrafttreten: 01.01.2009</p>	<p>Fazit:</p> <p>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.</p>
<p>G-BA, 2010 [5].</p> <p>Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Abschlussbericht Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V</p> <p>Siehe auch:</p> <p>IQWiG, 2010 [8]</p> <p>Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update. Auftrag N10-01 Version 1.0</p>	<p>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</p> <p>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:</p> <p>I. In der Anlage III „Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist“ wird nach Nummer 2 folgende Nummer 3 neu eingefügt:</p> <p>„Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</p> <p>§ 1 Gegenstand und Zweck des Beschlusses</p> <p>(1) Der Gemeinsame Bundesausschuss setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur interstitiellen Brachytherapie mit permanenter Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom die</p>

<p>Und:</p> <p>IQWiG, 2011 [7].</p> <p>Erratum zum Rapid Report Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Update, Auftrag</p>	<p>Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Absatz 4 Spiegelstrich 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses für 10 Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinienänderung aus.</p> <p>(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.</p> <p>(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.</p> <p>§ 2 Anforderungen an die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie im Rahmen des Aussetzungsbeschlusses</p> <p>Für die Anwendung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom werden folgende Anforderungen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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-Überlegenheitsstudie 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.
--	--

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

Cochrane Reviews

Relevante Cochrane Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Systematische Reviews

Relevante systematische Reviews wurden durch die Recherche nicht identifiziert.

Leitlinien

<p>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2016 [9].</p> <p>Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 4.0</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), AWMF-Register-Nummer 043/022OL</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Modulare Aktualisierung der LL; 3. Update <p><i>Evidenzbasierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p><i>Konsensbasierung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Interdisziplinäre LL-Entwicklungsgruppe - Col dargelegt und Umgang beschrieben - Strukturierte Konsensfindung <ul style="list-style-type: none"> - Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Vorgesehen sind weitere modulare Aktualisierungen in einem etwa 2-3 jährlichen Abstand 								
<p><u>LoE nach SIGN</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 90%;">Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">1 ++</td> <td>Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 +</td> <td>Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 -</td> <td>Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)</td> </tr> </tbody> </table>			Beschreibung	1 ++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)	1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)	1 -	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
	Beschreibung								
1 ++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)								
1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)								
1 -	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)								

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

(Evidenztabelle 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 ‚Expertenkonsens‘ 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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 beachtet werden: <ul style="list-style-type: none"> • 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 \geq 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 Evidenztabelle 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, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou 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, Beldegrun 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 \geq 2, Karnofsky-Index < 70) soll eine symptombezogene Therapie angeboten werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 95 %	
6.42	Empfehlung	neu 2014
Empfehlungsgrad O	Patienten mit kastrationsresistenter, symptomatischer, progredienter Erkrankung und reduziertem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index < 70) kann als Erstlinientherapie zusätzlich eine der folgenden Therapieoptionen angeboten werden: <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<p>Wie in Statement 6.28 beschrieben, weisen Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand (ECOG \geq 2, Karnofsky-Index $<$ 70 %) und Patienten mit Einschränkungen im Geriatriischen Assessment eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit auf. Es gibt keine randomisierten Studien für die Therapie von Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG \geq 2). In den Studien zu Abirateron (ECOG: 0-1), Radium-223 (ECOG: 0-2) und Docetaxel (Karnofsky-Index \geq 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.</p> <p>Nur wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist, kann eine Chemotherapie mit Docetaxel, Mitoxantron oder Estramustin angeboten werden.</p>
<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 [12].</p> <p>Prostate Cancer</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Diagnose, Pathologie, Staging, Therapie des PCA</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - Update der LL von 2016.</p> <p>Suchzeitraum: in PubMed zwischen 09/2015 und 09/2016</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>GoR, LoE:</p>

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.

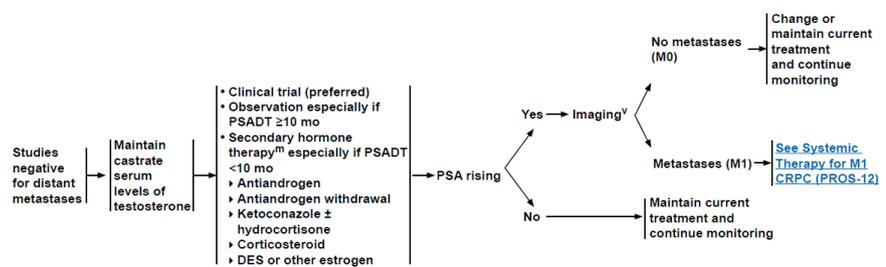
All recommendations are category 2A unless otherwise noted.

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



^mSee Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-F).

^vImaging 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)

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.

PROS-F
1 OF 4

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).

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.

PROS-F
2 OF 4

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.

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.

PROS-F
3 OF 4

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.

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 $\geq 3\%$ or the 10-y probability of a major osteoporosis-related fracture is $\geq 20\%$. 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 3.2017 © 2017 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. This NCCN guideline and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PROS-F
4 OF 4

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, Kabbavar 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*

	<p>2004;22:1025-1033. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15020604.</p> <p>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.</p>														
<p>Mottet N et al., 2016 [10].</p> <p>EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer</p>	<p>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).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>von 2014</i> • Suchzeitraum: bis April 24th 2015 <p>LoE und GoR</p> <p>A classification system modified from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence</p> <p>Table 1: Level of evidence*</p> <table border="1" data-bbox="534 1585 1385 1910"> <thead> <tr> <th>Level</th> <th>Type of evidence</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p><i>*Modified from Sackett, et al. (1).</i></p>	Level	Type of evidence	1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials	1b	Evidence obtained from at least one randomised trial	2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation	2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study	3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports	4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities
Level	Type of evidence														
1a	Evidence obtained from meta-analysis of randomised trials														
1b	Evidence obtained from at least one randomised trial														
2a	Evidence obtained from one well-designed controlled study without randomisation														
2b	Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study														
3	Evidence obtained from well-designed non-experimental studies, such as comparative studies, correlation studies and case reports														
4	Evidence obtained from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities														

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 <u>non-metastatic</u> CRPC outside of a clinical trial.	3	A

	<table border="1" data-bbox="523 197 1396 293"> <tr> <td data-bbox="523 197 1278 293">In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i></td> <td data-bbox="1278 197 1337 293">2a</td> <td data-bbox="1337 197 1396 293">A</td> </tr> </table> <p data-bbox="523 376 1396 405">6.11.11 Guidelines for cytotoxic treatment in castrate-resistant PCa</p> <table border="1" data-bbox="523 427 1396 479"> <thead> <tr> <th data-bbox="523 427 1278 450">Recommendation</th> <th data-bbox="1278 427 1337 450">LE</th> <th data-bbox="1337 427 1396 450">GR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="523 450 1278 479">In <u>non-metastatic</u> CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.</td> <td data-bbox="1278 450 1337 479">3</td> <td data-bbox="1337 450 1396 479">B</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="523 555 1396 786"> 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 </p>	In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A	Recommendation	LE	GR	In <u>non-metastatic</u> CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.	3	B
In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i>	2a	A								
Recommendation	LE	GR								
In <u>non-metastatic</u> CRPC, offer cytotoxic therapy only in a clinical trial setting.	3	B								
<p data-bbox="199 801 501 954">Alberta Provincial Genitourinary Tumour Team, 2015 [1].</p> <p data-bbox="199 987 411 1016">Prostate cancer</p>	<p data-bbox="523 813 1299 925">Fragestellung/Zielsetzung: The purpose of this guideline is to describe the appropriate management and follow up strategies for prostate cancer.</p> <p data-bbox="523 965 1396 1503"> Methodik Grundlage der Leitlinie: Repräsentatives Gremium, konsentiert klinische Fragestellungen, nach systematischer Literatursuche, -bewertung und –aufbereitung in Evidenztabelle 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 </p> <p data-bbox="523 1536 1369 1906"> 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. ... </p>									
<p data-bbox="199 1933 464 1962">Cookson MS et al.,</p>	<p data-bbox="523 1939 1246 2009">Fragestellung/Zielsetzung: The goal of this Guideline is to provide evidence based</p>									

<p>2013 [3].</p> <p>American Urological Association</p> <p>Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline</p> <p>Sowie:</p> <p>Cookson MS et al., 2015 [2].</p>	<p>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.</p> <p>Index patient 1: Asymptomatic non-metastatic CRPC</p>
<p>American Urological Association</p> <p>Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment</p>	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>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</p> <p>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).</p> <p>LoE / GoR:</p> <p>AUA Nomenclature: Linking Statement Type to Evidence Strength.</p> <p>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).</p>

**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 studies²³⁻²⁹ that show PSA response rates (>50% decline in PSA) of 30-60% with typical responses around 50%. Only one published report³⁰ 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

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Department of Health (Ireland), 2015 [4].</p> <p>National Cancer Control Programme (NCCP)</p> <p>Diagnosis, staging and treatment of patients with prostate cancer.</p> <p>National Clinical Guideline No. 8.</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>Clinical question 2.7.3 Should androgen deprivation therapy be continued in patients who develop castration resistant prostate cancer?</p> <p>Clinical question 2.7.4 Is secondary hormone therapy beneficial in patients with castration resistant prostate cancer?</p> <p>Clinical question 2.7.5 Which treatment options are beneficial for patients with castration resistant prostate cancer?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <p>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,</p> <p>Suchzeitraum: September 2014</p> <p>LoE:</p>

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 (+ prednisone)), 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 NETWORK®P, NCCNP®P, NCCN GUIDELINES®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., MULDER, 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., MULDER, 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.

Clinical question 2.7.5

Which treatment options are beneficial for patients with castration resistant prostate cancer?

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'OGGIO, 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., MULDER, 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.

	<p>SCHER, H. I., FIZAZI, K., SAAD, F., TAPLIN, M. E., STERNBERG, C. N., MILLER, K., DE WIT, R., MULDER, 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.</p>
<p>National Collaborating Centre for Cancer, 2014 [11].</p> <p>NICE</p> <p>Prostate cancer: diagnosis and treatment</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>This guidance updates and replaces NICE clinical guideline 58 (published February 2008).</p> <p>New and updated recommendations have been included on the diagnosis and treatment of men with prostate cancer.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> - [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. <p>Suchzeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ For topics that were updated from the 2008 guideline, searches were set to only identify evidence published after June 2007 ○ No date limits to searches carried on new topics ○ Search up to 14 May 2013 <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • (zu detaillierten Angaben der jeweiligen quality of evidence siehe GL fullversion) <p>GoR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „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 <p>„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</p>

	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])

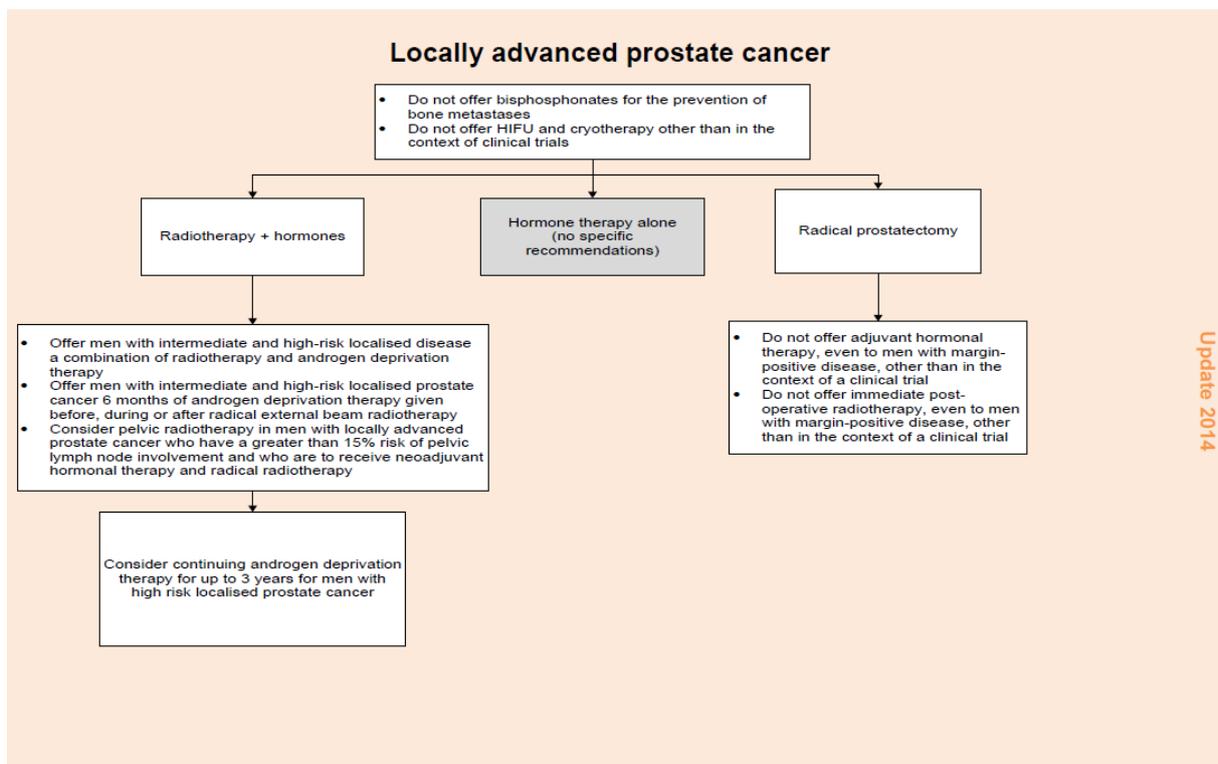
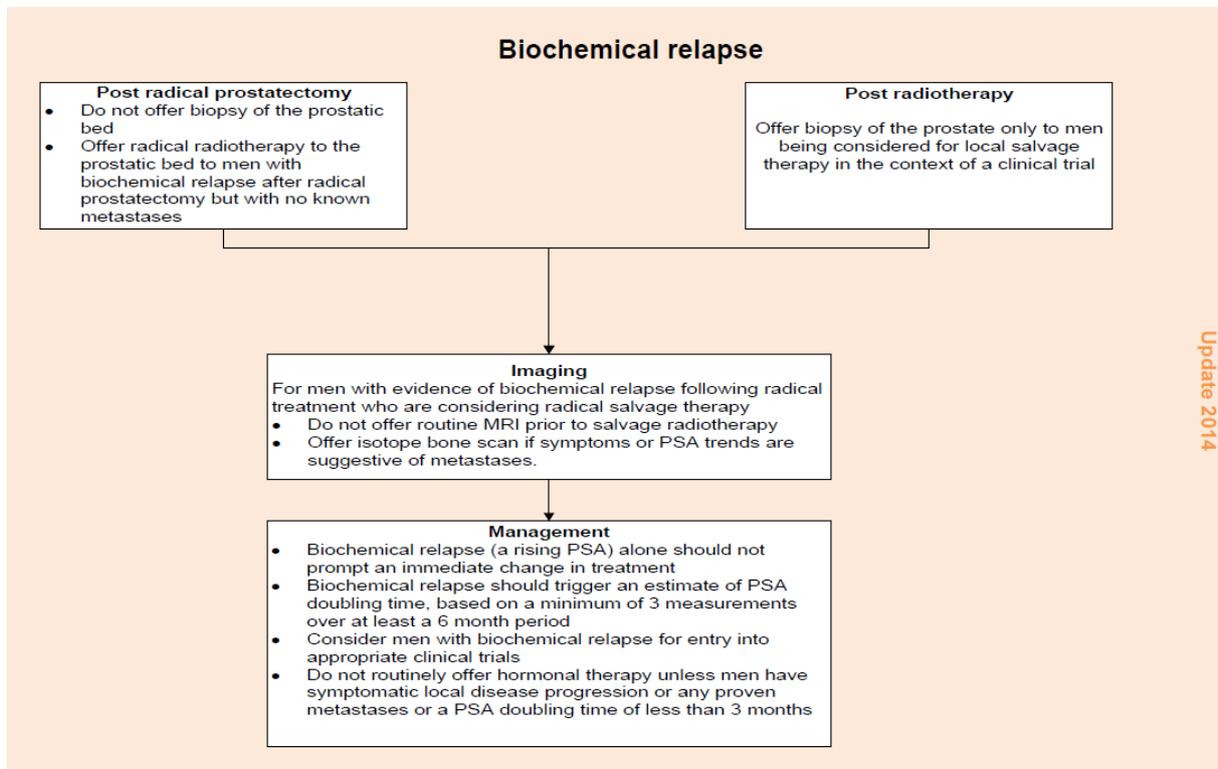
Literatur:

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/prostateguide_line.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/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf.

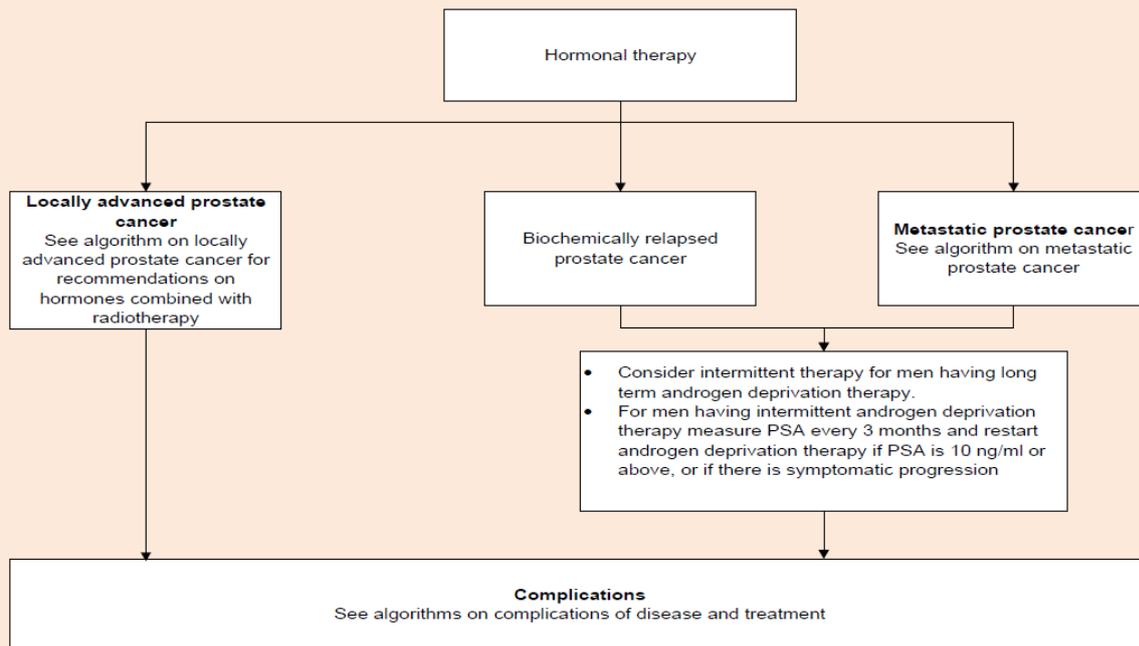
10. **Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Conford P, De Santis M, et al.** EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU); 2016. [Zugriff: 22.06.2017]. URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016-1.pdf>.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