

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

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

**Abirateronacetat**

Vom 4. Juli 2013

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten .....	12
4. Verfahrensablauf.....	12
5. Beschluss.....	15
6. Anhang.....	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	22
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>27</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	27
2. Bewertungsentscheidung .....	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
2.2 Nutzenbewertung .....	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.2.4 Therapiekosten .....	28
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>29</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	34

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzeschaft.....	136
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	144
5.4	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH.....	158
5.5	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	162
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....	170
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>180</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	180
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	202
3.	Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung .....	241

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

Der Wirkstoff Abirateronacetat wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 18. Dezember 2012 hat Abirateronacetat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. Januar 2013, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Abirateronacetat mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„Zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Er-

krankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemo-therapie noch nicht klinisch indiziert ist.“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von [Firmenadresse] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A13-06) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von [Firmenadresse] 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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

### Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012):

Zytiga® ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemo-therapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Weitere zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms für Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Hormonablativ Wirkstoffe, Glucocorticoide.

### Kriterien nach Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO:

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

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalut-amid).

Erläuterungen:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z.B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Gradig) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

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

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel  
Zur antihormonellen Behandlung des Prostatakarzinoms zugelassen sind LHRH (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analoga (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin), GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon)-Antagonisten (Abarelix, Degarelix), nichtsteroidale Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid) und steroidale Antiandrogene (Cyproteronacetat). Zur supportiven Behandlung von Tumorerkrankungen besitzen Glucocorticoide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) allgemeine Zulassungen.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Abirateronacetat liegt für die Best-Supportive-Care-Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 29. März 2012) und für Cabazitaxel für die Best-Supportive-Care-Patientengruppe ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Beschluss vom 29. März 2012). Die Beschlüsse beziehen sich auf ein späteres Therapiestadium als das vorliegend zu bewertende Anwendungsgebiet (Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt) und bleiben daher ohne Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Das kastrationsresistente Stadium ist definiert durch das Vorliegen dreier konsekutiver PSA-Anstiege (zwei Werte mindestens 50 % über dem Nadir), bei Serum-Testosteronwerten im Kastrationsbereich (< 20 - 50 ng/dl) und PSA-Progression trotz Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 bis 6 Wochen bzw. trotz sekundärer Hormonmanipulation und/oder klinischer Progression von Knochen- und/oder Weichteilmetastasen<sup>1</sup>. Die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation (mit LHRH-Analoga, GnRH-Antagonisten und/oder Antiandrogenen) unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit PSA- und/oder radiographischer Krankheitsprogression unter konventioneller Androgen-entzugstherapie (LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten) die sich im asymptomatischen oder mildsymptomatischen Stadium befinden, stellt die Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation eine zweckmäßige Therapie dar. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen, die die Fortführung der konventionellen Androgen-entzugstherapie in der vorliegenden Therapiesituation empfehlen. Die Intensivierung der Therapie durch die Hinzufügung von Antiandrogenen (kombinierte, maximale Androgenblockade) hat für die nichtsteroidalen Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden und wird daher nur nach individueller Abwägung als Therapieoption angesehen.<sup>2</sup>
5. Die Antiandrogene Bicalutamid und Flutamid unterliegen jeweils einem Festbetrag und werden als wirtschaftliche Therapien eingestuft.

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

---

<sup>1</sup> z.B. Retz M., Gschwend J. E., Tumorthherapie in der Uroonkologie, Springer 2010; Heidenreich A., Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011.

<sup>2</sup> Wirth M. et al., Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung, 2011, S. 166.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

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

### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „abwartendes Vorgehen unter Bei-behaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)“ handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird, unterstützt von einer Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms (schwerer Schmerz).

### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie „COU-AA-302“ vor. Es handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, doppelverblindete Phase-III-Studie. Die Patienten im Prüfarm (n = 546) erhielten einmal täglich 1000 mg Abirateronacetat und zweimal täglich je 5 mg Prednison/Prednisolon; im Kontrollarm (542 Patienten) wurde einmal täglich Placebo und zweimal täglich je 5 mg Prednison/Prednisolon verabreicht. Die Studienmedikation wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer bestätigten radiografischen und/oder eindeutigen klinischen Progression fortgeführt. Eine eindeutige klinische Progression war definiert als entweder Tumor-schmerzen, die zum Beginn einer anhaltenden Opiattherapie führten oder die Notwendigkeit zur unverzüglichen Chemotherapie bzw. Strahlentherapie bzw. chirurgischen Intervention wegen Komplikationen aufgrund Tumorprogression oder die Verschlechterung des Allgemeinzustands (Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status, ECOG-PS) auf Grad 3 oder schlechter. Neben der randomisiert zugeteilten Studienmedikation waren unterschiedliche Begleitbehandlungen erlaubt. Bisphosphonate waren als Begleitmedikation zugelassen, sofern die Medikation bereits vor Studienbeginn begonnen wurde. Während der Studie wurden 222 (41,0 %) der Patienten im Abirateronacetat-Arm gegenüber 200 (37,0 %) der Patienten im Placebo-Arm mit Arzneimitteln zur Behandlung von Knochenerkrankungen behandelt (insbesondere mit Bisphosphonaten und zum geringeren Anteil mit Denosumab). Eine begleitende Behandlung mit LHRH-Analoga wurde bei 94 % der 1 088 randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen dokumentiert. Von der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist somit für beide Behandlungsarme auszugehen. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation (Abschlussvisite) und konnten eine Therapieeskalation (z.B. Chemo- oder Radiotherapie, aber auch Abirateronacetat) nach Wahl des Studienarztes erhalten; die Verblindung

der Patienten wurde aufrechterhalten. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene als niedrig bewertet. Für die Studie waren vier Analysen geplant; drei Interimsanalysen und eine finale Auswertung. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Ergebnisse zu zwei Interimsanalysen vorgelegt. Diese Analysen beruhen auf dem zweiten und dritten Datenschnitt (20. Dezember 2011 und 22. Mai 2012); die abschließende Auswertung steht noch aus. Nach der zweiten Interimsanalyse wurde am 27. Februar 2012 entschieden, die Studie zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts vorzeitig zu entblenden und allen Patienten des Placeboarms einen Therapiewechsel zu Abirateronacetat (Crossover) zu ermöglichen. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatte ein großer Teil der Patienten die Behandlung bereits beendet oder abgebrochen (380 (69,6 %) der im Abirateronacetat-Arm randomisierten Patienten und 456 (84,1 %) der im Kontrollarm randomisierten Patienten). Nach der Abschlussvisite zum Ende der Behandlungsphase wurden der ECOG-PS, der Gebrauch von Opiattherapien, die Folge-therapien und das Gesamtüberleben über die Nachbeobachtungszeit weiter erhoben. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des dritten Datenschnitts herangezogen.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie wird mit insgesamt 1 088 Patienten (546 im Abirateron-Arm, 542 im Vergleichsarm) als zu gering für einen „Beleg“ eingestuft.

#### Ausmaß des Zusatznutzens:

##### Mortalität

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in Studie COU-AA-302 als Ko-primärer Endpunkt erhoben. Die Verzerrung der ITT-Auswertung durch Crossover-Patienten wird zum Erhebungszeitpunkt (dritter Datenschnitt) als gering eingeschätzt. Die mediane Überlebenszeit war für die im Abirateronacetat-Arm randomisierten Patienten mit 35,3 Monaten statistisch signifikant um 5,2 Monate länger als für die im Kontrollarm randomisierten Patienten. Für den Endpunkt Mortalität wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Abirateronacetat als beträchtlich da gegenüber einer alleinigen konventionellen Androgendeprivation eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

##### Morbidität

##### *Schmerz*

##### *Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie*

In Studie COU-AA-302 wurde der Endpunkt „schwerer Schmerz“ über den Beginn einer Opiattherapie erfasst und über die Behandlungsphase hinaus bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben. Es wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Der Beginn einer Opiattherapie ist abhängig von institutionellen Vorgaben, dem Versorgungskontext und der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Es zeigt sich für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Die Vermeidung oder Verringerung von schweren Schmerzen ist patientenrelevant. Die Ergebnisse für den Endpunkt „schwerer Schmerz“, operationalisiert über die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, werden für Abirateronacetat als eine Verzögerung des Auftretens eines schwer-



wiegenden Krankheitssymptoms bewertet, die den für den Endpunkt Gesamtüberleben nachgewiesenen beträchtlichen Zusatznutzen stützen.

#### *Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)*

Der Endpunkt Schmerz wurde als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Daten über den Zeitpunkt der Progression hinaus liegen nicht vor. Es liegen Auswertungen für die Operationalisierungen „Zeit bis zur bestätigten Schmerzprogression“, „stärkster Schmerz“, „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vor. Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt. Da keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des jeweiligen Responsekriteriums sowie zur Beeinflussung der Response durch den Analgetikagebrauch vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Schmerz die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures(MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

#### *Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie*

Die Therapieentscheidung zum Beginn einer Chemotherapie erfolgte in der vorliegenden Studie nicht aufgrund prospektiv festgelegter Kriterien, sondern aufgrund der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, bei welchem Anteil der Patienten der Beginn einer Chemotherapie aufgrund einer patientenrelevanten symptomatischen Krankheitsprogression erfolgte und bei welchem Anteil aufgrund nicht unmittelbar patientenrelevanter Ereignisse, wie erhöhter Biomarker-Werte oder radiografischer Progression. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie“ ist daher in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

#### *Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands*

In Studie COU-AA-302 wurde die Verschlechterung des Allgemeinzustands über die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands um mindestens eine ECOG-PS-Stufe erfasst und über die Behandlungsphase hinaus bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben. Der ECOG-Performance-Status ist eine Skala, um den Allgemeinzustand und die Prognose des Patienten näherungsweise einzuschätzen und bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Als Instrument zur Erfassung und Bewertung von Therapieeffekten wird der ECOG-Performance-Status durch den G-BA als nicht ausreichend valide bewertet. Der Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands“, operationalisiert über die Verschlechterung des ECOG-Performance-Status von mindestens einer Stufe, ist daher für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

#### Lebensqualität

In Studie COU-AA-302 wurden mit dem im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom validierten Patientenfragebogen FACT-P Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Daten über den Zeitpunkt der Progression hinaus liegen nicht vor. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem Tumorerkrankungs-übergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer Prostatakarzinom-

spezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse für die Gesamtskala (FACT-P) zugrunde gelegt. Neben Auswertungen zu den Mittelwertunterschieden liegen Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ vor. Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt. Da zum Responsekriterium der Verschlechterung von 10 Punkten keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Lebensqualität die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (MMRM-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für den Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Abirateronacetat stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Im Abirateronacetat-Arm ist sowohl der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate UE), als auch der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate SUE) gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant höher. Aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Behandlungsdauer für Abirateronacetat als für Placebo ist von einer Überschätzung der unerwünschten Ereignisse für Abirateronacetat auszugehen. Dies stimmt mit den Ergebnissen zu Behandlungsdauer-adjustierten Auswertungen (Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder auf 100 Patientenjahre berechnete Auswertung) die für einige Nebenwirkungs-Endpunkte vorgelegt wurden, überein. In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergeben sich keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat, die eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens rechtfertigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Abirateronacetat keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zu Gesamtmortalität, unterstützt von den Ergebnissen zu dem schwerwiegenden Krankheitssymptom schwerer Schmerz, operationalisiert als Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber einer alleinigen konventionellen Androgendepression fest.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebene Spanne für die Patientenzahlen (12.600 bis 15.000 Patienten) sowie die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne (28.800 bis 78.000 Patienten für das Jahr 2013) zugrunde. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da für die Berechnung der Prävalenz auf Grundlage der Inzidenz eine zu kurze Überlebensdauer (im Median 14 Monate, Kirby et al. 2011) angenommen wird. Die Berechnung des IQWiG führt zu einer Überschätzung der Patientenzahl, da u.a. von einer deutlich höheren mittleren Überlebensdauer ausgegangen wird. Die Diskrepanzen zwischen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und denen des IQWiG sind vor allem auf unterschiedliche Annahmen hinsichtlich relevanter, aber nur ungenau verfügbarer epidemiologischer Maßzahlen zurückzuführen. Um der Unsicherheit der verfügbaren Daten Rechnung zu tragen, wird daher für die Zielpopulation von einer Spanne von 15 000 bis 28 800 Patienten ausgegangen.

### 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 Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Mai 2013): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)

Seitens EMA werden im öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR – Assessment Report – Variation) mineralkortikoide Nebenwirkungen (wie Flüssigkeitsretention/Ödeme, Hypokaliämie, Bluthochdruck), Hepatotoxizität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen (wie Arrhythmien, Angina pectoris, Herzinsuffizienz) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse adressiert.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2013).

#### Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Abirateronacetat wird die entsprechend der Fachinformation für Zytiga® (Stand: Januar 2013) empfohlene Dosierung von einmal täglich 1000 mg zugrunde gelegt. Im Beschluss ist der in der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesene Preis, sowie der AVP auf Basis des Erstattungsbetrags angegeben.

Für die Begleitbehandlung mit Prednison oder Prednisolon wird die einmal tägliche Gabe von 10 mg zugrunde gelegt. Prednisolon ist in Tabletten zu jeweils 10 mg erhältlich, für die ein Festbetrag von 17,29 € für die 100-Stück-Packung besteht.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation für Abirateronacetat soll die medizinische Kastration mit einem LHRH-Analogen während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Dies entspricht der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Daher wird sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem LHRH-Analogon angenommen und auf die Darstellung der Kosten für die GnRH-Antagonisten verzichtet. Wirtschaftlichste Therapie ist die einmal jährliche Applikation von Histrelin als subkutanen Depot-Implantat (Vantas® 50 mg Implantat). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde über das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation hinaus gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgelegt. Der Berechnung der Therapiekosten für die maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen wurde eine Tagesdosis von 50 mg für Bicalutamid bzw. 750 mg für Flutamid zugrunde gelegt. Für beide Wirkstoffe bestehen jeweils Stufe I-Festbeträge. Der Festbetrag für die größte Packungsgröße für Bicalutamid mit 90 Stück zu jeweils 50 mg ist auf 174,89 € festgesetzt, für Flutamid mit 84 Stück zu jeweils 250 mg auf 37,14 €.

#### Behandlungsdauer:

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

#### Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. August 2012, eingegangen am 7. August 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 1. Oktober 2012 statt. Nach der Zulassungsempfehlung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und unverändert bestätigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 15. Januar 2013 fristgerecht beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers für den Wirkstoff Abirateronacetat für das neu zugelassene Anwendungsgebiet ist gemäß Kapitel 5 § 8 Satz 1 Nr. 2 VerfO der 15. Januar 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2013 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Mai 2013 mit der Bewertung der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen, insbesondere zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu den Nebenwirkungen, beauftragt.

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 25. Juni 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
AG § 35a	4. September 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach CHMP Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Feststellung der formalen Vollständigkeit
AG § 35a	21. Mai 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Nachbeauftragung des IQWiG
AG § 35a	4. Juni 2013 18. Juni 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Beschluss

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 4. Juli 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 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 4. Juli 2013 (BAnz AT 02.08.2013 B7), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat in dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist“ gemäß dem Beschluss vom 29. März 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Abirateronacetat**

Beschluss vom: 4. Juli 2013

In Kraft getreten am: 4. Juli 2013

BAnz AT 13.08.2013 B3

### **Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012:**

Zytiga® ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).

#### **Erläuterungen:**

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z. B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Grading) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

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

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.



## Studienergebnisse nach Endpunkten <sup>1</sup>:

Abirateronacetat/ Predniso(lo)n/ ADT		Placebo/ Predniso(lo)n/ ADT		Intervention vs. Kontrolle	
<b>Mortalität</b>					
Mediane Überlebenszeit					
N	Monate [95 %-KI]	N	Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
546	35,3 [31,2; 35,3]	542	30,1 [27,3; 34,1]	0,79 [0,66; 0,96] <sup>2</sup> , 5,2 Monate	0,015 <sup>2</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (schwerer Schmerz) in Monaten</b>					
N	Monate [95 %-KI]	N	Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
546	Mediane Ereigniszeit: k.A. <sup>3</sup> 25 %-Quantil <sup>4</sup> : 14,8 [13,0; 17,2]	542	Mediane Ereigniszeit: 23,7 [20,4; 30,3] 25 %-Quantil <sup>4</sup> : 12,0 [10,2; 13,0]	k.A. 0,71 [0,59; 0,85] <sup>2</sup> , 2,8 Monate	k.A. < 0,001 <sup>2</sup>
<b>Schmerz (BPI-SF)</b>					
N	Mittelwert (Standardfehler)	N	Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF: 0 bis 10 Punkte)					
511	Mittelwert zu Studien- beginn: 1,11 (0,08) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 1,31 (0,06)	502	Mittelwert zu Studien- beginn: 1,13 (0,08) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 1,67 (0,06)	- 0,36 [- 0,53; - 0,19]	< 0,001
Beeinträchtigung durch den Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 9 A bis G: 0 bis 10 Punkte)					
497	Mittelwert zu Studien- beginn: 0,68 (0,06) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 0,96 (0,05)	493	Mittelwert zu Studien- beginn: 0,68 (0,06) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 1,13 (0,05)	- 0,17 [- 0,31; - 0,02]	0,025
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität (FACT-P Version 4; 0 bis 156 Punkte)					
N	Mittelwert (Standardfehler)	N	Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert

Abirateronacetat/ Predniso(lo)n/ ADT		Placebo/ Predniso(lo)n/ ADT		Intervention vs. Kontrolle	
513	Mittelwert zu Studienbeginn: 123,10 (0,63) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 123,64 (0,55)	507	Mittelwert zu Studienbeginn: 123,23 (0,63) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 120,83 (0,61)	2,81 [1,19; 4,42]	0,001
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>5</sup></b>					
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Gesamtrate UE</b>					
542	538 (99,3 %)	540	524 (97,0 %)	1,02 [1,01; 1,04]	0,007
<b>Gesamtrate SUE (ohne Todesfälle)</b>					
542	188 (34,7 %)	540	146 (27,0 %)	1,28 [1,07; 1,54]	0,007
<b>Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)</b>					
542	267 (49,3 %)	540	235 (43,5 %)	1,13 [0,995; 1,29]	0,06
<b>UE, die zum Tod führten</b>					
542	21 (3,9 %)	540	16 (3,0 %)	1,31 [0,69; 2,48]	0,41
<b>Therapieabbrüche wegen UE</b>					
542	58 (10,7 %)	540	53 (9,8 %)	1,09 [0,77; 1,55]	0,63

Verwendete Abkürzungen: ADT = Androgendeprivationstherapie (konventionelle Androgendeprivation); BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für UE); FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-P = – For patients with Prostate cancer; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

<sup>1</sup> Daten der Studie COU-AA-302 zum dritten Datenschnitt am 22. Mai 2012 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2013 (A13-06), dem Addendum zur Nutzenbewertung vom 13. Juni 2013 (A13-22) und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Intention-to-Treat(ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

<sup>2</sup> Adjustiert nach ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status (0 oder 1).

<sup>3</sup> Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte im Prüfarm aufgrund des hohen Anteils zensierter Daten nicht geschätzt werden.

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

<sup>5</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.

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

Zielpopulation: ca. 15 000 bis 28 800 Patienten.

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Mai 2013): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)

Seitens EMA werden im öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR – Assessment Report – Variation) mineralkortikoide Nebenwirkungen (wie Flüssigkeitsretention/Ödeme, Hypo-kaliämie, Bluthochdruck), Hepatotoxizität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen (wie Arrhythmien, Angina pectoris, Herzinsuffizienz) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse adressiert.

### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	1 x 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	10 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie mit LHRH-Analogen	einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
Therapie mit LHRH-Analogen	einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid Flutamid	1 x 50 mg täglich 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	250 mg	120	1 460 Tabletten
Prednisolon	10 mg	100 Tabletten <sup>6</sup>	365 Tabletten
LHRH-Analogon	3,6 bis 41 mg	1 bis 3 Anwendungen <sup>6</sup>	1 bis 12 Anwendungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation			
LHRH-Analogon	3,6 bis 41 mg	1 bis 3 Anwendungen <sup>6</sup>	1 bis 12 Anwendungen
Maximale Androgenblockade			
Bicalutamid	50 mg	90 Tabletten <sup>6</sup>	365 Tabletten
Flutamid	250 mg	84 Tabletten <sup>6</sup>	1 095 Tabletten

<sup>6</sup> Größte Packung.

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten <sup>7, 8, 11</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateronacetat	5 450,21 € <sup>7</sup> ; 4 911,44 € <sup>8</sup>	4 275,92 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 633,67 € <sup>10</sup> ]
Prednisolon	17,29 € <sup>11</sup>	14,93 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 0,51 € <sup>10</sup> ]
LHRH-Analogon	390,05 € – 1 557,23 €	370,20 € – 1 359,56 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 18,00 € – 195,82 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Androgendeprivation		
LHRH-Analogon	390,05 € – 1 557,23 €	370,20 € – 1 359,56 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 18,00 € – 195,82 € <sup>10</sup> ]
Maximale Androgenblockade		
Bicalutamid	174,89 € <sup>11</sup>	160,06 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 12,98 € <sup>10</sup> ]
Flutamid	37,14 € <sup>11</sup>	33,21 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 2,08 € <sup>10</sup> ]

<sup>7</sup> In der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.

<sup>8</sup> AVP auf Basis des Erstattungsbetrags.

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>11</sup> Festbetrag.

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2013

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

Entfällt.

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Abirateronacetat	52 023,69 €
Prednisolon	54,49 €
LHRH-Analogon	1 359,56 € – 1 480,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analogon	1 359,56 € – 1 480,80 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	649,13 €
Flutamid	432,92 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Juli 2013 in Kraft.**

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

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 4. Juli 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 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 4. Juli 2013 (BANz AT 02.08.2013 B7), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat in dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist“ gemäß dem Beschluss vom 29. März 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Abirateronacetat**

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012:

Zytiga<sup>®</sup> ist zugelassen in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).

Erläuterungen:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter „Versagen“ eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z. B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Grading) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

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

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Abirateronacetat/ Predniso(lo)n/ ADT		Placebo/ Predniso(lo)n/ ADT		Intervention vs. Kontrolle	
<b>Mortalität</b>					
Mediane Überlebenszeit					
N	Monate [95 %-KI]	N	Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
546	35,3 [31,2; 35,3]	542	30,1 [27,3; 34,1]	0,79 [0,66; 0,96] <sup>2</sup> , 5,2 Monate	0,015 <sup>2</sup>
<b>Morbidität</b>					
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (schwerer Schmerz) in Monaten					
N	Monate [95 %-KI]	N	Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
546	Mediane Ereigniszeit: k.A. <sup>3</sup> 25 %-Quantil <sup>4</sup> : 14,8 [13,0; 17,2]	542	Mediane Ereigniszeit: 23,7 [20,4; 30,3] 25 %-Quantil <sup>4</sup> : 12,0 [10,2; 13,0]	k.A. 0,71 [0,59; 0,85] <sup>2</sup> , 2,8 Monate	k.A. < 0,001 <sup>2</sup>
Schmerz (BPI-SF)					
N	Mittelwert (Standardfehler)	N	Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF: 0 bis 10 Punkte)					
511	Mittelwert zu Studienbeginn: 1,11 (0,08) Mittelwert über den Beob- achtungszeitraum: 1,31 (0,06)	502	Mittelwert zu Studienbeginn: 1,13 (0,08) Mittelwert über den Beob- achtungszeitraum: 1,67 (0,06)	- 0,36 [- 0,53; - 0,19]	< 0,001
Beeinträchtigung durch den Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 9 A bis G: 0 bis 10 Punkte)					
497	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,68 (0,06) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 0,96 (0,05)	493	Mittelwert zu Studienbeginn: 0,68 (0,06) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 1,13 (0,05)	- 0,17 [- 0,31; - 0,02]	0,025
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Lebensqualität (FACT-P Version 4; 0 bis 156 Punkte)					
N	Mittelwert (Standardfehler)	N	Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
513	Mittelwert zu Studienbeginn: 123,10 (0,63) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 123,64 (0,55)	507	Mittelwert zu Studienbeginn: 123,23 (0,63) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 120,83 (0,61)	2,81 [1,19; 4,42]	0,001
<b>Unerwünschte Ereignisse<sup>5</sup></b>					
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate UE					
542	538 (99,3 %)	540	524 (97,0 %)	1,02 [1,01; 1,04]	0,007
Gesamtrate SUE (ohne Todesfälle)					
542	188 (34,7 %)	540	146 (27,0 %)	1,28 [1,07; 1,54]	0,007

<sup>1</sup> Daten der Studie COU-AA-302 zum dritten Datenschnitt am 22. Mai 2012 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2013 (A13-06), dem Addendum zur Nutzenbewertung vom 13. Juni 2013 (A13-22) und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Intention-to-Treat(ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

<sup>2</sup> Adjustiert nach ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status (0 oder 1).

<sup>3</sup> Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte im Prüfarm aufgrund des hohen Anteils zensurierter Daten nicht geschätzt werden.

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

<sup>5</sup> Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.





Abirateronacetat/ Predniso(lo)n/ ADT		Placebo/ Predniso(lo)n/ ADT		Intervention vs. Kontrolle	
Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)					
542	267 (49,3 %)	540	235 (43,5 %)	1,13 [0,995; 1,29]	0,06
UE, die zum Tod führten					
542	21 (3,9 %)	540	16 (3,0 %)	1,31 [0,69; 2,48]	0,41
Therapieabbrüche wegen UE					
542	58 (10,7 %)	540	53 (9,8 %)	1,09 [0,77; 1,55]	0,63

Verwendete Abkürzungen: ADT = Androgendeprivationstherapie (konventionelle Androgendeprivation); BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für UE); FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-P = – For patients with Prostate cancer; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; (S) UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

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

Zielpopulation: ca. 15 000 bis 28 800 Patienten.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Mai 2013): [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf)

Seitens EMA werden im öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR – Assessment Report – Variation) mineralokortikoide Nebenwirkungen (wie Flüssigkeitsretention/Ödeme, Hypokaliämie, Bluthochdruck), Hepatotoxizität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen (wie Arrhythmien, Angina pectoris, Herzinsuffizienz) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse adressiert.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Abirateronacetat	1 x 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	10 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie mit LHRH-Analogen	einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle Androgendeprivation</b>				
Therapie mit LHRH-Analogen	einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
<b>Maximale Androgenblockade</b>				
Bicalutamid Flutamid	1 x 50 mg täglich 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Abirateronacetat	250 mg	120	1 460 Tabletten
Prednisolon	10 mg	100 Tabletten <sup>6</sup>	365 Tabletten
LHRH-Analogen	3,6 bis 41 mg	1 bis 3 Anwendungen <sup>6</sup>	1 bis 12 Anwendungen
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Konventionelle Androgendeprivation</b>			
LHRH-Analogen	3,6 bis 41 mg	1 bis 3 Anwendungen <sup>6</sup>	1 bis 12 Anwendungen
<b>Maximale Androgenblockade</b>			
Bicalutamid Flutamid	50 mg 250 mg	90 Tabletten <sup>6</sup> 84 Tabletten <sup>6</sup>	365 Tabletten 1 095 Tabletten

<sup>6</sup> Größte Packung.



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten <sup>7, 8, 11</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Abirateronacetat	5 450,21 € <sup>7</sup> ; 4 911,44 € <sup>8</sup>	4 275,92 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 633,67 € <sup>10</sup> ]
Prednisolon	17,29 € <sup>11</sup>	14,93 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 0,51 € <sup>10</sup> ]
LHRH-Analogon	390,05 € – 1 557,23 €	370,20 € – 1 359,56 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 18,00 € – 195,82 € <sup>10</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Konventionelle Androgendeprivation</b>		
LHRH-Analogon	390,05 € – 1 557,23 €	370,20 € – 1 359,56 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 18,00 € – 195,82 € <sup>10</sup> ]
<b>Maximale Androgenblockade</b>		
Bicalutamid	174,89 € <sup>11</sup>	160,06 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 12,98 € <sup>10</sup> ]
Flutamid	37,14 € <sup>11</sup>	33,21 € [1,85 € <sup>9</sup> ; 2,08 € <sup>10</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>	
Abirateronacetat	52 023,69 €
Prednisolon	54,49 €
LHRH-Analogon	1 359,56 € – 1 480,80 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Konventionelle Androgendeprivation</b>	
LHRH-Analogon	1 359,56 € – 1 480,80 €
<b>Maximale Androgenblockade</b>	
Bicalutamid	649,13 €
Flutamid	432,92 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Juli 2013 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende  
Hecken<sup>7</sup> In der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.<sup>8</sup> AVP auf Basis des Erstattungsbetrags.<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.<sup>11</sup> Festbetrag.

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Januar 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Abirateronacetat eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Abirateronacetat \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2013
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2013

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 2

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-01-15-D-056)

- [Modul 1 \(473.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-215/2013-01-14\\_Modul1\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-215/2013-01-14_Modul1_Abirateronacetat.pdf))
- [Modul 2 \(737.0 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-216/2013-01-14\\_Modul2\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-216/2013-01-14_Modul2_Abirateronacetat.pdf))
- [Modul 3 \(1.6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-217/2013-01-14-01\\_Modul3A\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-217/2013-01-14-01_Modul3A_Abirateronacetat.pdf))
- [Modul 4 \(3.0 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-218/2013-01-14\\_Modul4A\\_Abirateronacetat.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-218/2013-01-14_Modul4A_Abirateronacetat.pdf))

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(849.6 kB, PDF\)](#) (<http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-60/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie%20Abirateronacetat.pdf>)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/>

15.04.2013

**Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Abirateronacetat (Zytiga®)  
(neues Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012):**

Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).*

*Erläuterungen:*

*Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z.B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Gradig) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.*

Stand der Information: November 2012

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

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(468.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11\\_A13-06\\_Abirateronacetat\\_neues-Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf))

## **Stellungnahmeverfahren**

### **Fristen zum Stellungnahmeverfahren**

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2013
- Mündliche Anhörung: 27.05.2013 oder 28.05.2013

### **Stellungnahme abgeben**

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

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

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Abirateronacetat - 2013-01-15-D-056*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

### **Informationen**

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2013** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abirateronacetat - 2013-01-15-D-056* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. 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 27.05.2013 oder 28.05.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2013 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.10.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/>)



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

---

Mündliche Anhörung am 27.05.2013 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 21.05.2013

### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen-Cilag GmbH	06.05.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.05.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.05.2013
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH	06.05.2013
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.05.2013
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	06.05.2013

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Janssen-Cilag GmbH	Fr. Dr. Rudolph Fr. Dr. Brookman-May Fr. Erhardt Hr. Dr. Fleischmann
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Hr. Prof. Dr. med. Ludwig
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. med. Wörmann
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH	Hr. Dr. Erdmann Hr. Dr. Johannes
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Hr. Dr. Sievert Fr. Dr. med. Rosenfeld
vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

### **5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH**

Datum	6. Mai 2013
Stellungnahme zu	Zytiga / Abirateronacetat
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Übersicht zur Stellungnahme und zusammenfassende Darstellung des (Zusatz-) Nutzens von Abirateronacetat im neuen Anwendungsgebiet:</u></b></p> <p>Abirateronacetat wurde am 18.12.2012 zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie (ADT), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, zugelassen.</p> <p>Patienten, die von diesem Krankheitsbild betroffen sind, bei denen also alle Vortherapien versagt haben, <b>stand bisher keine Therapieoption zur Verfügung</b>, außer das Warten auf eine nebenwirkungsreiche Chemotherapie, die beim Eintritt weiterer Symptome und damit einer Verschlechterung des Gesamtzustands indiziert ist. Folgerichtig hat der Gemeinsame Bundesausschuss für die hier zu betrachtende Indikation von Abirateronacetat abwartendes Vorgehen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Die vorliegende Zulassungsstudie COU-AA-302 ist, wie auch vom IQWiG bestätigt, geeignet auf Basis eines direkten Vergleichs einen Zusatznutzen für Abirateronacetat abzuleiten.</p> <p>In seinem Bericht attestiert IQWiG Abirateronacetat in der neuen Indikation einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis von Vorteilen in den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität in der gesamten Zielpopulation. Janssen-Cilag teilt diese Bewertung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens „beträchtlich“ (sieht aber die</p>	<p><i>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme von Janssen-Cilag zu spezifischen Aspekten ab Seite 47.</i></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenanalyse von IQWiG als zu stark eingeschränkt an und sieht Zusatznutzen in weiteren Endpunktkategorien), allerdings nicht hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens „Anhaltspunkt“. Aus Sicht von Janssen-Cilag ist , wie in dieser Stellungnahme ausgeführt werden wird, aufgrund der vorgelegten klinischen Daten in der neuen Indikation in der Gesamtpopulation ein <b>Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> angebracht.</p> <p>Ein beträchtlicher Zusatznutzen ist insbesondere deshalb gerechtfertigt, weil Abirateronacetat in der Indikation „metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie (ADT), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist“, <b>die erste aktive Substanz und echte Therapieoption für die betroffenen Patienten darstellt</b>. Abirateronacetat hat das Potential, die Versorgung dieser Patienten grundlegend zu revolutionieren.</p> <p>Dafür spricht insbesondere das sehr konsistente Gesamtbild des Zusatznutzens bei den betroffenen Patienten: Neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens kommt es für die betroffenen Patienten (nicht oder mild symptomatisch) <b>entscheidend darauf an, den Eintritt von schwerwiegenden Symptomen zu verhindern oder hinauszuzögern</b> und damit auch den Schritt hin zu den nächst schwerwiegenderen Therapiestufen (Opiattherapie, zytotoxische Chemotherapie) hinauszuzögern bei gleichzeitig erhaltener, hoher Lebensqualität.</p> <p>Abirateronacetat verlängert nicht nur das Überleben in der Gesamtpopulation deutlich um 5 Monate im Median. Dieses Überleben geht auch einher mit wichtigen Vorteilen bei der Morbidität, insbesondere können</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Beginn der Opiattherapie und der Chemotherapie hinausgezögert werden (letzteres sogar um 10 Monate, bei einigen Patienten kann die Chemotherapie sogar ganz vermieden werden). Diese Verlängerung findet bei qualitativ hochwertiger Lebenszeit statt, ohne dass zusätzliche negative Effekte auftreten.</p> <p>Das IQWiG hat in seinem Bericht Zusatznutzen in den Kategorien Mortalität und Morbidität anerkannt. Während Janssen-Cilag im Falle von Mortalität für die Gesamtpopulation mit IQWiG übereinstimmt, sieht Janssen-Cilag den Fokus von IQWiG bei Morbidität auf die Zeit bis zur Opiattherapie als zu eng an; zudem sieht IQWiG die vorgelegten Lebensqualitätsdaten als nicht aussagekräftig an, was Janssen-Cilag für nicht gerechtfertigt hält.</p> <p>Janssen-Cilag wird in dieser Stellungnahme argumentieren (s. zu den Details, die weiter unten angeführten speziellen Punkte), dass</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• die Endpunkte Zeit bis zur Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands sowie Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität <b>allesamt patientenrelevant sind und aussagekräftig</b> für die vorliegende Zusatznutzenbewertungen.</li><li>• Diese Endpunkte liefern in Kombination mit dem Mortalitätsendpunkt ein <b>sehr konsistentes Gesamtbild des Zusatznutzens</b>, das eindeutig in eine positive Richtung weist und die Einschätzung eines „beträchtlichen“ Zusatznutzens nochmals bestätigt. Abirateronacetat zeigt damit Zusatznutzen sowohl in Mortalität, Morbidität und Lebensqualität ohne zusätzliche Nebenwirkungen in der gesamten Zielpopulation.</li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Wichtige patientenrelevante Endpunkte wie die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder auch die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität, können durch eine Therapie mit Abirateronacetat in beträchtlichem, bzw. erheblichem Ausmaß verlängert werden. Die <b>Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie wurde unter Abirateronacetat im Median um 10 Monate</b> verlängert, und kann bei einigen Patienten sogar ganz vermieden werden. Zum Zeitpunkt der dritten Interimsanalyse wurde der Median im Endpunkt Zeit bis zur Opiattherapie unter Abirateronacetat noch nicht erreicht, aber es ist davon auszugehen, dass auch für diesen Endpunkt der Unterschied mehr als 10 Monate betragen könnte, was ebenfalls dazu führen kann, dass einige Patienten ganz auf die Gabe von Opiaten verzichten können.</li><li>• Eine im Dossier vorgelegte Aufteilung der Patientenpopulation in eine Gruppe mit günstiger und eine Gruppe mit ungünstiger Prognose zeigt auf, dass die Gruppe mit günstiger Prognose in deutlich stärkerem Maße profitiert als die Gruppe mit ungünstiger Prognose (der Unterschied im Gesamtüberleben könnte hier bis zu 18 Monate betragen; Median noch nicht erreicht zum Zeitpunkt der 3. Interimsanalyse). Dieses Ergebnis sollte zumindest indirekt in die Zusatznutzenbewertung einfließen; es stellt einen wesentlichen Beitrag zur Therapieoptimierung in der Zielpopulation dar.</li><li>• Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte in seinem Gesamturteil diese Endpunkte anerkennen <b>und die Einstufung eines</b></li></ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>„beträchtlichen“ Zusatznutzens bestätigen.</b></p> <p>Zusätzlich können auf der Schadensseite keine negativen Effekte festgestellt werden. Sowohl in der Gesamtrate der UEs, als auch für schwere und schwerwiegende UEs, UEs die zum Therapieabbruch führten und in den Endpunkten, die der Fachinformation entnommen wurde konnte ein Unterschied von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden.</p> <p>Auf Basis der Studiengröße und Repräsentativität der Studienpopulation und in Übereinstimmung mit den Methoden des IQWiG und der EMA ist die Aussagewahrscheinlichkeit der vorgelegten Ergebnisse mit einem Beleg zu bewerten. Die dargestellten Daten sind über alle Analysen hinweg konstant, zeigen keine Unstimmigkeiten und das Verzerrungspotential ist generell als gering einzuschätzen.</p> <p>IQWiG hat insbesondere vorgeschlagen, die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aufgrund von Unsicherheiten in der Aussage über unerwünschte Ereignisse bzw. nicht verwertbare Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen auf einen Anhaltspunkt herabzustufen (auf Basis der im Dossier vorgelegten Analysen sei ein höheres Schadenspotential nicht auszuschließen). Diese Vorgehensweise ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht gerechtfertigt. So sind die von Janssen-Cilag im Dossier vorgelegten Auswertungen als eher konservativ zu Ungunsten von Abirateronacetat zu werten. Darüber hinaus hat Janssen-Cilag in dieser Stellungnahme vom IQWiG vorgeschlagene Auswertungen vorgelegt, die Zweifel über die Aussagesicherheit in Bezug auf unerwünschte Ereignisse ausräumen. <b>Für eine Herabstufung der Aussagesicherheit auf Anhaltspunkt gibt es keine Veranlassung mehr; die Aussagesicherheit muss mindestens Hinweis betragen,</b> auf</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>Basis der obigen Ausführungen ist ein Beleg gerechtfertigt.</p> <p><b>Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Gesamtpopulation</b></p> <p>Insgesamt ergibt sich damit aus Sicht von Janssen-Cilag in der Zusammenschau aller in die Nutzenbewertung eingehenden Endpunkte und Kategorien <b>ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</b></p> <p>Abirateronacetat zeigt positive Effekte in den Endpunkten Gesamtüberleben (Ausmaß beträchtlich), Zeit bis zur Opiattherapie (beträchtlich), Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (beträchtlich), Zeit bis zur Chemotherapie (erheblich), Zeit bis zur Schmerzprogression (beträchtlich) und Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (beträchtlich). Diesen deutlich positiven Effekten steht nur ein potentiell negativer Aspekt, nämlich ein potentiell größerer Schaden bei Herzinsuffizienz gegenüber. Allerdings handelt es sich um ein sehr seltenes Ereignis, das einfach und effektiv handhabbar ist (vgl. Hinweise in der Fachinformation (Janssen-Cilag, 2013b)) und damit gegenüber den positiven Ergebnissen nicht ins Gewicht fällt. <b>Diese Gesamtschau rechtfertigt also einen beträchtlichen Zusatznutzen, die Wahrscheinlichkeit beträgt Beleg.</b></p> <p>Die Detailschätzungen sind in der folgenden Tabelle festgehalten (zu den Details vgl. die Ausführungen weiter unten sowie im Dossier):</p> <table border="1" data-bbox="159 1283 1055 1386"> <thead> <tr> <th data-bbox="159 1283 647 1331">Positive Effekte</th> <th data-bbox="647 1283 1055 1331">Negative Effekte</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="159 1331 647 1386">Beleg für einen Zusatznutzen –</td> <td data-bbox="647 1331 1055 1386">keine</td> </tr> </tbody> </table>	Positive Effekte	Negative Effekte	Beleg für einen Zusatznutzen –	keine	
Positive Effekte	Negative Effekte				
Beleg für einen Zusatznutzen –	keine				

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ausmaß beträchtlich (Überlebensdauer: Gesamtüberleben)		
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Opiattherapie)		
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemothe- rapie)		
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG- PS um $\geq 1$ Grad)		
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Schmerzprogression)		
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (Lebensqualität: Zeit bis zur Ver- schlechterung des FACT-P Gesamt Score)		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist wie folgt zu bewerten (zu den Details vgl. die Ausführungen weiter unten sowie im Dossier):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisan- teil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</th> <th>Ableitung des Ausma- ßes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Mortalität</b></td> </tr> <tr> <td>Gesamt mortalität</td> <td>HR 0,792 [0,655; 0,956]  Medianes Überleben (Monate): 35,29 vs. 30,13  p=0,0151  Wahrscheinlichkeit: Beleg</td> <td>Endpunktkategorie: Morta- lität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie</td> <td>HR 0,710 [0,592; 0,852]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mona- te): NE vs. 23,66  p=0,0002  Wahrscheinlichkeit: Beleg</td> <td>Endpunktkategorie: Mor- bidität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</td> <td>HR 0,607 [0,514; 0,717]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mona- te): 26,48 vs. 16,82  p&lt;0.0001</td> <td>Endpunktkategorie: Mor- bidität  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich</td> </tr> </tbody> </table>			Effektschätzer [95% KI] / Ereignisan- teil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausma- ßes	<b>Mortalität</b>			Gesamt mortalität	HR 0,792 [0,655; 0,956]  Medianes Überleben (Monate): 35,29 vs. 30,13  p=0,0151  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morta- lität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	<b>Morbidität</b>			Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	HR 0,710 [0,592; 0,852]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mona- te): NE vs. 23,66  p=0,0002  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mor- bidität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR 0,607 [0,514; 0,717]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mona- te): 26,48 vs. 16,82  p<0.0001	Endpunktkategorie: Mor- bidität  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich	
	Effektschätzer [95% KI] / Ereignisan- teil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausma- ßes																		
<b>Mortalität</b>																				
Gesamt mortalität	HR 0,792 [0,655; 0,956]  Medianes Überleben (Monate): 35,29 vs. 30,13  p=0,0151  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morta- lität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich																		
<b>Morbidität</b>																				
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	HR 0,710 [0,592; 0,852]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mona- te): NE vs. 23,66  p=0,0002  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mor- bidität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich																		
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR 0,607 [0,514; 0,717]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Mona- te): 26,48 vs. 16,82  p<0.0001	Endpunktkategorie: Mor- bidität  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich																		

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wahrscheinlichkeit: Beleg		
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad	HR 0,825 [0,721; 0,944]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 12,29 vs. 10,87  p=0,0052  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes	HR=0,772 [0,606; 0,982]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): NE vs. NE  p=0,0349  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score)	HR 0,791 [0,672; 0,931]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 12,65 vs. 8,31  p=0,0046  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich	
<b>Sicherheit</b>			
Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse	HR 0,856 [0,757; 0,968]  Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 0,49 vs. 0,43	Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt  Signifikante Verbesserung zugunsten von	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Eingetretene Ereignisse: 522 vs. 507</i>  <p>p=0,0130                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p> </p>	<p>Abirateronacetat, deren Ausmaß aber nicht klinisch relevant ist</p>	
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3-4)	<p>HR 1,126 [0,945; 1,342]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):                      24,8 vs. NE  <i>Eingetretene Ereignisse: 268 vs. 234</i>                      p=0,1846                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt</p>	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<p>HR 1,209 [0,982; 1,487]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):                      NE vs. NE  <i>Eingetretene Ereignisse: 199 vs. 163</i>                      p=0,0731                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt</p>	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	<p>HR 1,11 [0,759; 1,623]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):                      NE vs. NE  <i>Eingetretene Ereignisse: 57 vs. 50</i>                      p=0,5897                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt</p>	
Flüssigkeitsretention/Ödeme	<p>HR 1,293 [1,021; 1,638]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt                      Signifikante geringfügige</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>NE vs. NE</i>  <i>Eingetretene Ereignisse: 158 vs. 122</i>                      p=0,0329                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Verschlechterung unter einer Therapie mit Abirateronacetat, deren Ausmaß aber nicht klinisch relevant ist.</p>	
Frakturen	<p>HR 1,058 [0,704; 1,59]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):  <i>NE vs. NE</i>  <i>Eingetretene Ereignisse: 49 vs. 44</i>                      p=0,7856                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt</p>	
Ischämische Herzerkrankungen	<p>HR 1,261 [0,704; 2,26]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):  <i>NE vs. NE</i>  <i>Eingetretene Ereignisse: 26 vs. 20</i>                      p=0,4352                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden nicht belegt</p>	
Herzinsuffizienzen	<p>HR 5,758 [1,288; 25,739]                      Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate):  <i>NE vs. NE</i>  <i>Eingetretene Ereignisse: 12 vs. 2</i>                      p=0,0219                      Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>	<p>Geringerer oder größerer Schaden belegt                       Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die direkt im Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus stehen. Durch ihr sehr seltenes Auftreten fallen sie bei der Gesamtschau nicht ins Gewicht</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6 Z. 23 S. 25 Tabelle S. 27 Tabelle und Z. 8	<p><b><u>Ausmaß des Zusatznutzens im Endpunkt Mortalität</u></b></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) basierend auf der Methodik in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 (IQWiG, 2011b) als gering.</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Dieser Einschätzung folgt Janssen-Cilag nicht; vielmehr entspricht der gezeigte Vorteil in Bezug auf Mortalität in der Gesamtpopulation mindestens einem beträchtlichen Zusatznutzen. Das mediane Gesamtüberleben in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe wurde nach 35,29 Monaten erreicht und ist somit absolut 5 Monate länger als das der Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden (30,13 Monate) (HR=0,792; 95% KI: 0,655; 0,956; p=0,0151) (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 73ff.).</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt.</p> <p>Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in Studie COU-AA-302 als Ko-primärer Endpunkt erhoben. Die Verzerrung der ITT-Auswertung durch Crossover-Patienten wird zum Erhebungszeitpunkt (dritter Datenschnitt) als gering eingeschätzt. Die mediane Überlebenszeit war für die im Abirateronacetat-Arm randomisierten Patienten mit 35,3 Monaten statistisch signifikant um 5,2 Monate länger als für die im Kontrollarm randomisierten Patienten. Für den Endpunkt Mortalität wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Abirateronacetat als beträchtlich, da gegenüber einer alleinigen konventionellen Androgendeprivation eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierfür sprechen mehrere Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der spezifischen Therapiesituation (Patienten befinden sich in einer palliativen Situation, haben keine unmittelbare Therapiealternative und warten auf die mit erheblichen Einschränkungen verbundene Chemotherapie) eine Verlängerung des Lebens um 5 Monate als eine mehr als moderate Verbesserung einzuschätzen.</li><li>• Die Lebensverlängerung von 5 Monaten ist in Kombination mit den anderen Endpunkten zu sehen: Sie findet bei hinausgezögertem Beginn schwerer Schmerzen, bei hinausgezügelter Verschlechterung der Lebensqualität, bei deutlich hinausgezügelter Chemotherapie und ohne zusätzliche Nebenwirkungen statt. Es handelt sich also um Lebensverlängerung, die mit verbesserter Morbidität und Lebensqualität einhergeht.</li><li>• Zudem ist bei der Bewertung des Unterschieds im Überleben zu beachten, dass es eine Patientengruppe gibt, die in deutlich größerem Ausmaß in Bezug auf das Überleben profitiert. Es handelt sich dabei um die Günstige-Prognose-Gruppe, die ca. 75% der Gesamtpopulation ausmacht.</li></ul> <p>Auf letzteren Punkt sei nochmals etwas genauer eingegangen: Für die Patienten in der Günstige-Prognose-Gruppe führt die Behand-</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lung mit Abirateronacetat + P/P zum Zeitpunkt der IA3 zu einer Risikoreduktion für die Gesamtmortalität von beinahe 40% verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR=0,608; 95% KI: 0,447; 0,828; p=0,0016) (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 135ff. Tabelle 4-56 und Abbildung 15). Das Ergebnis dieser Analyse zeigt damit konsistent über beide Interimsanalysen ein signifikant und im Ausmaß erheblich verbessertes Gesamtüberleben für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe (Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert (zum Randomisierungszeitpunkt) ≤114 ng/mL und gleichzeitig einem Baseline-BPI (Frage 3)-Score von 0 oder 1) infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P.</p> <p>Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt der IA3 in beiden Behandlungsarmen der Günstige-Prognose-Gruppe noch nicht erreicht (vgl. zu der Abgrenzung Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 51ff. sowie weiter unten). Eine Extrapolation des bisherigen Studienverlaufs lässt aber ein medianes Gesamtüberleben für die mit Abirateronacetat + P/P behandelten Patienten von ca. 4,5 bis 5 Jahren schätzen, was mit hoher Wahrscheinlichkeit in einem Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von 12-18 Monaten resultieren wird.</p> <p>Für Patienten in der Ungünstige-Prognose-Gruppe (Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert &gt;114 ng/mL und/oder einem Baseli-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ne-BPI (Frage 3)-Score von 2 oder 3) zeigte sich ebenfalls ein tendenziell, jedoch nicht signifikant verlängertes Gesamtüberleben infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegenüber Patienten dieser Subgruppe, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden (HR=0,966; 95% KI: 0,758; 1,230; p=0,7776) (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 135ff. Tabelle 4-56 und Abbildung 15).</p> <p>Diese Daten rechtfertigen in der Günstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Mortalität die Bewertung des Zusatznutzens mit „erheblich“, da es sich im Sinne der Verfahrensordnung um „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ (§ 5 (7) 1 Kapitel 5 Verfahrensordnung) handelt. Diese Gruppe macht derzeit, wie bereits im Dossier aufgeführt, ca. 75% der Zielpopulation aus. Da es sich bei dieser Gruppe um Patienten handelt, die sich aufgrund der Definitionscharakteristika (PSA, BPI) in einem frühen Stadium des mCRPC befinden, wird diese Gruppe in Zukunft noch an Bedeutung gewinnen. Bei einem frühen Behandlungsbeginn in dieser Gruppe lässt sich ein sehr hohes Gesamtüberleben erreichen. Insofern stützt die Existenz dieser Gruppe die Einstufung des Zusatznutzens im Endpunkt Mortalität mit „beträchtlich“. Die entsprechenden Daten legen nahe, dass das Ausmaß des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) deutlich größer als</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gering, d.h. erheblich oder jedenfalls mindestens beträchtlich, ist.</p> <p>Diese Bewertung entspricht den Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, die einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht, <i>wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere [ ] eine moderate Verlängerung der Lebensdauer (§ 5 (7) 2 Kapitel 5 Verfahrensordnung).</i> Von einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer kann in diesem Falle mit einer absoluten Verlängerung um 5 Monate gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zusätzlich einer noch nicht absehbaren, jedoch deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Teilpopulation der Günstige-Prognose-Gruppe auf jeden Fall mindestens ausgegangen werden. Aufgrund der Therapiesituation – die Patienten befinden sich in einer palliativen Situation ohne Alternative – ist davon auszugehen, dass 5 Monate in einer solchen Situation als mehr als moderat anzusehen sind. Besonders hervorzuheben ist, dass diese Lebensverlängerung nicht auf Kosten der Lebensqualität erreicht wird. So bleiben die mit Abirateronacetat behandelten Patienten lange schmerzfrei, und die Zeit ohne eine aufgrund tumorbedingter Schmerzen notwendige Opiattherapie und ohne eine belastende Chemotherapie wird verlängert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Ausmaß des Zusatznutzens für Abirateronacetat in der Zielpopulation für die Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) ist beträchtlich.</p>	
S. 42 Z. 1-21	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie</b></p> <p><i>Das IQWiG stellt die Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie in Frage, weil die „Entscheidung, eine zytotoxische Chemotherapie zu beginnen, häufig aufgrund von Biomarkern wie dem des Anstiegs des PSA-Werts oder anhand bildgebender Verfahren erfolge, also aufgrund vom Patienten nicht direkt wahrnehmbarer Kriterien. Diese Kriterien seien in den Studienunterlagen ebenfalls nicht eindeutig beschrieben. Es werde lediglich angegeben, dass die Notwendigkeit der Einleitung einer Chemotherapie ein Grund für die Beendigung der Behandlungsphase mit der Studienmedikation aufgrund einer Progression ist. Daher sei davon auszugehen, dass der Prüfarzt entschieden hat, ob eine Chemotherapie eingeleitet wurde, und es bleibt unklar, wie viele Patienten eine Chemotherapie aufgrund von Biomarkern oder radiografischer Progression erhielten. Aus diesem Grund stelle der Endpunkt Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie allenfalls einen</i></p>	<p><i>Siehe Ausführungen zu diesem Endpunkt auf S. 63.</i></p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Surrogatendpunkt dar“, dessen Validität das IQWiG jedoch nicht begründet sieht.</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u>            Aus Sicht von Janssen-Cilag decken sich diese Aussagen nicht mit der klinischen Praxis, wo der Therapiewechsel auf eine Chemotherapie sehr wohl als patientenrelevant angesehen wird und der Beginn einer Chemotherapie einen entscheidenden Punkt im Therapieverlauf des Patienten darstellt. Da eine Chemotherapie in der Regel mit Nebenwirkungen und einer Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten einhergeht, ist sowohl die Durchführung einer Chemotherapie als auch die Zeit bis zur Einleitung einer Chemotherapie als patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Konträr zu der Aussage des IQWiG, erfolgt in der Behandlungsrealität die Entscheidung zur Einleitung einer Chemotherapie nur selten alleine aufgrund von Biomarkern, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden. Die Einleitung einer Chemotherapie erfolgt dann, wenn der Patient aufgrund seiner Tumorerkrankung symptomatisch ist (z.B. durch Schmerzen, skelettale Ereignisse, Verschlechterung des Allgemeinzustandes), oder dann, wenn unmittelbare, für dem Patienten wahrnehmbare Konsequenzen zu befürchten sind, falls keine baldige Therapie erfolgt (z.B. drohende Rückenmarkskompression infolge fortgeschrittener Metastasierung, Kompression des Urogenitaltraktes mit beginnender po-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>strenaler Niereninsuffizienz usw.).</p> <p>Dies spiegelt sich auch in den Empfehlungen der S3-Leitlinie und der EAU-Leitlinien wider, die die Indikation zur Chemotherapie im Stadium des symptomatischen mCRPC sehen. Diese Empfehlung wird mit einem Level of Evidence 1+ und dem Empfehlungsgrad A gegeben (Heidenreich, 2013; Wirth, 2011). Basierend auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie spricht gegen einen Beginn bereits im asymptomatischen Stadium, „dass der Patient mit Einleitung der Chemotherapie therapiebedingt symptomatisch wird“ (Wirth, 2011). Hinsichtlich der Möglichkeit, bei diesen Patienten bereits eine Chemotherapie zu initiieren, wird von der Expertenkommission der S3-Leitlinie lediglich eine Evidenzlevel von 4 und eine Empfehlungsgrad 0 angegeben (Wirth, 2011).</p> <p>Lediglich bei einem geringen Teil der Patienten erfolgt eine Chemotherapie bereits in einem früheren Stadium, in dem noch keine oder nur eine marginale Symptomatik besteht, jedoch aufgrund vorhandener Risikokriterien (z.B. schnelle PSA-Verdopplungszeit, schnelle Progression in der Bildgebung), die eine rasche Progression der Erkrankung befürchten lassen. Janssen-Cilag hat im Rahmen seiner Beratungsanfrage an den Gemeinsamen Bundesausschuss (2012-B-043) (Janssen-Cilag, 2012). Daten vorgelegt, die den Anteil der Patienten, die in einem Stadium ohne oder mit milder Symptomatik eine Chemotherapie erhalten, quantifiziert.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lediglich bei ca. 12% der Patienten im asymptomatischen und mild-symptomatischen Stadium erfolgte eine Chemotherapie. Bei diesen Patienten erfolgt die Entscheidung für eine Chemotherapie dann tatsächlich nicht aufgrund einer vorhandenen, direkt für den Patienten wahrnehmbaren Symptomatik, sondern aufgrund anderer Kriterien, die der Entscheidung zugrunde gelegt werden, z.B. einem ausdrücklichen Patientenwunsch, einer Progression in der Bildgebung, einer schnellen PSA-Verdopplungszeit, oder weiteren Faktoren, die den Patienten als Hochrisikopatienten für eine schnelle Progression identifizieren.</p> <p>So können ernste Komplikationen z.B. bereits infolge rascher Progression in der Bildgebung auch ohne damit einhergehendes knochenbezogenes Ereignis und vom Patienten direkt wahrnehmbarer Kriterien entstehen, z.B. Hyperkälzämie und Insuffizienz des Knochenmarks mit konsekutiver Anämie. Das Vorhandensein von mindestens drei Knochenmetastasen erhöht zudem das Risiko der Entstehung eines knochenbezogenen Ereignisses deutlich, und nach dem Auftreten eines knochenbezogenen Ereignisses steigert sich zudem das Risiko für weitere solche Ereignisse (Krupski, 2007; Weinfurt, 2005).</p> <p>In den meisten Fällen werden also in der Behandlungsrealität, genauso wie in der COU-AA-302, der Entscheidung für eine Chemotherapie patientenrelevante Kriterien zugrunde gelegt die der Pati-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ent auch direkt über eine vorhandene Symptomatik wahrnimmt. Nur in seltenen Fällen, nämlich dann, wenn der Patient einer Hochrisikopopulation hinsichtlich einer raschen Tumorprogression angehört erfolgt die Entscheidung für eine Chemotherapie zum Teil auch aufgrund zumindest zu diesem Zeitpunkt körperlich nicht wahrnehmbarer Kriterien (z.B. PSA-Verdopplungszeit und Progress in der Bildgebung), immer jedoch auch in dieser Situation aufgrund patientenrelevanter Kriterien (Patientenwunsch, drohende knochenbezogene Ereignisse, z.B. pathologische Frakturen, drohende Rückenmarksläsion mit konsekutiven Lähmungserscheinungen, postrenales Nierenversagen infolge einer tumorbedingten Stauung).</p> <p>Außerdem sollte beachtet werden, dass in der Studie COU-AA-302 verschiedene Kriterien definiert waren, die einen Abbruch der Studientherapie rechtfertigten. Das bedeutet jedoch nicht, dass ein Abbruch der Studienmedikation, unmittelbar zu einer Therapieeskalation durch eine Chemotherapie führte.</p> <p>In der COU-AA-302 erfolgte der Abbruch der Studienmedikation mit Abirateronacetat oder Placebo aufgrund von Kriterien, die eine klinische Progression anzeige und die der Patient direkt wahrnimmt (z.B. Verschlechterung des ECOG-Performance-Status zu Grad 3 oder mehr, Notwendigkeit einer Radiotherapie oder einer chirurgischen Therapie infolge einer Tumorprogressi-</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>on). Bei einer radiographischen Progression oder einem Anstieg des PSA-Wertes ohne weitere Kriterien einer klinischen Progression musste die Studienmedikation jedoch nicht unterbrochen werden.</p> <p>Das IQWiG begründet den Ausschluss der Chemotherapie als patientenrelevanten Endpunkt vor allem damit, dass es unklar ist, <i>bei wie vielen der Patienten die Chemotherapie aufgrund von Biomarkern oder radiographischer Progression initiiert worden ist</i> (S. 42). Diese Unsicherheit möchte Janssen-Cilag an dieser Stelle ausräumen. Die Indikation für eine Chemotherapie wurde unabhängig von den Abbruchkriterien für die Studienmedikation und überwiegend erst im weiter fortgeschrittenen Krankheitsverlauf gestellt, jedoch nicht direkt im Anschluss an die Studienmedikation. Informationen zum Beginn einer Chemotherapie wurden auch noch nach dem Ende der Behandlung mit der Studienmedikation weiter erhoben, unabhängig davon, ob die Behandlungsphase mit der Studienmedikation wegen der Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie oder wegen der Einleitung einer Therapieeskalation beendet wurde. In der Gesamtpopulation der Patienten der COU-AA-302, die mit Abirateronacetat behandelt wurden betrug die mediane Zeit unter Studienmedikation 14 Monate, die mediane Zeit bis zur Chemotherapie dagegen 27 Monate. Auch anhand dieser Daten zeigt sich, dass die Chemotherapie in der Regel erst deutlich später initiiert wurde als die Therapie mit der Studienmedikation been-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>det wurde und dass die Kriterien für einen Abbruch der Studienmedikation nicht mit den Kriterien für die Initiierung einer Chemotherapie identisch waren.</p> <p>Wie oben erläutert war in der COU-AA-302 die Notwendigkeit der Einleitung einer Chemotherapie nur ein mögliches klinisches Kriterium von mehreren für einen Abbruch der Therapie mit der Studienmedikation. Weitere Kriterien zur Definition eines eindeutigen klinischen Progresses waren Notwendigkeit einer Opiattherapie, notwendige palliative Bestrahlung, notwendige palliative chirurgische Intervention und eine Verschlechterung des ECOG-Performance-Status. Neben einem eindeutigen klinischen Progress konnte auch eine Progression in der Bildgebung alleine zu einem Therapieabbruch führen, dies war in einem solchen Fall jedoch nicht zwingend erforderlich, wenn nicht zusätzlich ein eindeutiger klinischer Progress vorlag. In der Studie wurde bei 21% bzw. 25% der Patienten unter Abirateronacetat bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine alleinige und eindeutige klinische Progression als Grund für einen Therapieabbruch verzeichnet, bei 11% bzw. 10% der Patienten zeigte sich eine eindeutige klinische Progression zusätzlich zu einer radiographischen Progression. D.h. bei 32% bzw. 35% der Patienten unter Abirateronacetat bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie war ein eindeutiger klinischer Progress die Ursache für eine Beendigung der Studienmedikation. Nur bei einem Teil dieser Patienten ist also davon auszugehen, dass ba-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sierend auf den oben genannten Kriterien, die einen klinischen Progress beschreiben, auch die Einleitung einer Chemotherapie Ursache für einen Therapieabbruch gewesen ist, in all diesen Fällen dann aber zwingend mit Kriterien verbunden, die für den Patienten wahrnehmbar waren, auch wenn es sein kann, dass in diesen Fällen, in denen sich eine Chemotherapie ggf. direkt an die Studienmedikation anschloss, die Entscheidung zur Chemotherapie dann auch Mitentscheidung des Studienarztes (neben der Entscheidung anderer beteiligter Ärzte und des Patienten) gewesen sein kann. Es ist jedoch zu erwarten, dass die Einleitung der Chemotherapie in diesen Fällen aufgrund der aufgeführten Kriterien (Notwendigkeit einer Opiattherapie, notwendige palliative Bestrahlung, notwendige palliative chirurgische Intervention, Verschlechterung des ECOG-Performance-Status) erfolgte, welche durchweg vom Patienten wahrgenommen werden, und nicht, wie vom IQWiG unterstellt aufgrund von Biomarkern und radiographischer Progression.</p> <p>In allen anderen Fällen, in denen eine Chemotherapie erst im weiteren Verlauf nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte, oblag die Entscheidung für oder wider eine Chemotherapie dem weiterbehandelnden Arzt. Unabhängig davon, ob der Studienarzt oder ein anderer weiterbehandelnder Arzt die Indikation für eine Chemotherapie stellte und unabhängig davon, wann im Krankheitsverlauf der Studienpatienten die Indikation zur Chemotherapie gestellt</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde, muss generell davon ausgegangen werden, dass basierend auf den Empfehlungen der internationalen und nationalen Leitlinien (Heidenreich, 2013; Wirth, 2011) eine Chemotherapie regulär bei symptomatischen Patienten erfolgt oder selten auch bei Kriterien, die auf drohende Komplikationen hinweisen. Deshalb ist auch für die zytotoxische Chemotherapie davon auszugehen, dass sie patientenorientiert begonnen wurde.</p> <p>Hinsichtlich des Einsatzes einer Opiattherapie aufgrund tumorbedingter Schmerzen wird in der Stellungnahme des IQWiG aufgeführt, dass <i>eine Opiattherapie patientenorientiert begonnen wurde</i>. Davon ist auch bei der Indikationsstellung zur Chemotherapie auszugehen. Wie bereits anhand vorhandener Registerdaten oben aufgeführt, erfolgt eine Chemotherapie bei asymptomatischen oder mild-symptomatischen Patienten nur selten, und auch dann werden in der Regel nur selten ein für den Patienten nicht direkt wahrnehmbarer PSA-Progress oder Progress in der Bildgebung der Entscheidung zugrundegelegt. Oft deuten sich jedoch anhand dieser Kriterien auch bereits Komplikationen an, die unweigerlich und kurzfristig auf den Patienten zukommen würden, wenn keine weitere Therapie eingeleitet wird (z.B. eine Progression von Weichteilmetastasen in der Bildgebung, die zu einer Kompression des Urogenitaltraktes mit Harnstauung und Nierenversagen führen, drohende Spinalkanalkompression, zunehmende Knochenmetastasierung mit der Gefahr pathologischer Frakturen), so dass auch in</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesen Fällen davon ausgegangen werden kann, dass eine Chemotherapie aufgrund patientenrelevanter Kriterien begonnen wird. Derartige Konstellationen führen beim Patienten außerdem unweigerlich zu Angst und Therapiewunsch, zwei Kriterien, die vom Patienten sehr wohl wahrnehmbar sind, z.B. infolge der Wahrnehmung eines weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit mangelnden Behandlungsalternativen und der Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung) (Cheng und Lee, 2011; Casey et al., 2012; Ervik und Asplund, 2012).</p> <p>Die Verlängerung der Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie ist auch patientenrelevant, weil die Chemotherapie begonnen auf Basis spürbarer Symptome eine zusätzliche spürbare Behandlungslast für den Patienten ist und zudem regulär mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert sein kann. Der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC bedeutet für die Patienten regulär einen gravierenden Einschnitt in ihr Leben und den Eintritt in ein weiter fortgeschrittenes und schweres Krankheitsstadium. Sie ist zudem auch ein Indiz für das Fortschreiten der Erkrankung in ein prognostisch ungünstiges Krankheitsstadium des mCRPC. Einhergehend mit der zytotoxischen Chemotherapie zusätzlich zu einer bereits bestehenden Hormontherapie kommt es häufig zu Nebenwirkungen, bzw. teilweise gravierenden Nebenwirkungen (Doyle-Lindrud, 2012; Moul, 2012; Singer, 2012) und zu einer weiteren psychischen Belastung des Patienten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Wahrnehmung eines weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit mangelnden Behandlungsalternativen, Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung) (Casey, 2012; Cheng, 2011; Ervik, 2012). Infolge der zytotoxischen Chemotherapie kommt es in der Regel zu einer Einschränkung der Lebensqualität, weswegen dieser Endpunkt auch ein Surrogat für eine Veränderung der Lebensqualität des Patienten darstellt.</p> <p>Hinsichtlich der außerdem vom IQWiG in Frage gestellten Validität dieses Endpunktes soll hier nochmals hervorgehoben werden, dass eine objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet war, was die Validität dieses Endpunktes zusätzlich untermauert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Kritik des IQWiG an der fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit zur Chemotherapie trifft nicht zu. Wie oben gezeigt wurde,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erfolgt die Einleitung einer Chemotherapie regulär und basierend auf den Leitlinienempfehlungen aufgrund patientenrelevanten Kriterien und nicht wie von IQWiG unterstellt auf Basis von nicht direkt wahrnehmbaren Kriterien (wie z.B. Biomarker, PSA-Anstieg etc.), so dass die Einleitung einer</li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Chemotherapie auch als klinischer Progress anzusehen ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• waren diese patientenrelevanten Kriterien auch in der COU-AA-302 für die Einleitung einer Chemotherapie relevant, was aus den Studienunterlagen hervorgeht.</li> </ul> <p>Bei der verlängerten Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie handelt es sich um einen validen, patientenrelevanten Endpunkt, der in der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden sollte</p>	
	<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens der Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie</b></p> <p>Wie oben dargestellt, handelt es sich bei der Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie um einen patientenrelevanten Endpunkt, der in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden muss. Die mediane Zeit bis zur Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie wurde unter Abirateronacetat nach 26,48 Monaten erreicht und ist somit absolut fast 10 Monate länger als die der Patienten, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden (16,82 Monate) (HR=0,607; 95% KI: 0,514; 0,717; p&lt;0,0001) (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 85ff.). Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation ist somit erheblich, da von einer langfristigen Freiheit bzw. weitgehenden Vermeidung der</p>	<p>Die Therapieentscheidung zum Beginn einer Chemotherapie erfolgte in der vorliegenden Studie nicht aufgrund prospektiv festgelegter Kriterien, sondern aufgrund der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, bei welchem Anteil der Patienten der Beginn einer Chemotherapie aufgrund einer patientenrelevanten symptomatischen Krankheitsprogression erfolgte und bei welchem Anteil aufgrund nicht unmittelbar patientenrelevanter Ereignisse, wie erhöhter Biomarker-Werte oder radiografischer Progression. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie“ ist daher in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie ausgegangen werden kann (§ 5 (7) 1 Kapitel 5 Verfahrensordnung), und dies bei sehr hoher Aussagesicherheit.</p> <p>Betrachtet man die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie gesondert unterteilt nach Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe, kann verdeutlicht werden, dass insbesondere in der Günstige-Prognose-Gruppe die Zeit bis zur Chemotherapie deutlich verlängert wird und die mediane Zeit bis zur Chemotherapie in dieser Teilpopulation auch noch nicht annähernd erreicht ist (HR=0,538; 95% KI: 0,420; 0,688; p&lt;0,0001) (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 143ff.). Während zudem in der Gesamtpopulation 55,2% der Patienten im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung Docetaxel erhielten, war dies lediglich bei 36,7% der Patienten in der Günstige-Prognose-Gruppe der Fall. Wird zudem das Alter der Patienten in der Studienpopulation und die Lebenserwartung deutscher Männer und das Risiko an kompetitiven nicht-tumorspezifischen Ursachen zu versterben berücksichtigt, so lässt sich daraus ableiten, dass die Chemotherapie infolge einer Therapie mit Abirateronacetat nicht nur deutlich verzögert zum Einsatz kommt, sondern bei einem Teil der Patienten wahrscheinlich auch komplett vermieden werden kann, da sie bis zum Tod des Patienten nicht eingesetzt werden wird.</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>            Das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Zeit bis zur Chemotherapie ist für die Gesamtpopulation erheblich da von einer langfristigen Freiheit bzw. weitgehenden Vermeidung schwerwiegender (therapiebedingter) Symptome (absoluter Unterschied von 10 Monaten in der Gesamtpopulation) bei sehr hoher Aussagesicherheit ausgegangen werden kann. Die entsprechende quantitative Ausprägung dieses Endpunkts ist in die Zusammenschau der Endpunkte und die Gesamtbeurteilung aufzunehmen.</p>	
S. 44 Z. 17-34	<p><b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b></p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P Version 4 (bzw. als Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Version 4 Gesamtscores ausgehend von Studienbeginn) wurde in die Nutzenbewertung des IQWiG nicht eingeschlossen. Dabei erkennt das IQWiG prinzipiell den FACT-P Version 4 als valides und krankheitsspezifisches Instrument an, zweifelt aber an der Validität des Responsekriteriums (Absinken des Gesamtscores um 10 Punkte), mit dem die Verschlechterung der Lebensqualität gemessen wird: <i>„Daher ist auch nicht klar, ob es sich beim Absinken um 10 Punkte im Verlauf tatsächlich um eine für den Patienten spürbare Verschlechterung handelt. Auf diesem Responsekriterium beruhende Auswertung sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht interpretierbar.“</i> (S. 44)</p>	<p>In Studie COU-AA-302 wurden mit dem im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom validierten Patientenfragebogen FACT-P Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Daten über den Zeitpunkt der Progression hinaus liegen nicht vor. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem Tumorerkrankungs-übergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer Prostatakarzinom-spezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse für die Gesamtskala (FACT-P) zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Der Ausschluss dieses Endpunkts ist aus Sicht von Janssen-Cilag nicht nachvollziehbar. Nachfolgend wird dargestellt, dass das Responsekriterium patientenrelevant ist und die Auswertungen der Lebensqualität im Rahmen der Nutzenbewertung interpretiert werden können.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG wird hinreichend begründet, <i>warum das in der Studie COU-AA-302 eingesetzte Messinstrument FACT-P ein valides krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt</i> (S. 44). Weiter beschreibt das IQWiG, dass als relevante Verschlechterung in der Studie ein Absinken des FACT-P-Gesamtscores um 10 Punkte angenommen wurde. Dieser Wert beruht auf der Validierungsstudie von Cella et al (Cella, 2009). Die Validierung des Responsekriteriums ist aus Sicht des IQWiG methodisch in Ordnung, da sie anhand eines ankerbasierten Verfahrens vorgenommen wurde, jedoch stellen die verwendeten Anker aus seiner Sicht entweder Laborparameter dar (Hämoglobin, ALP) oder beruhen allein auf einer Einschätzung des behandelnden Arztes (Karnofsky-Index). Das Institut bewertet die Anker deshalb nicht als patientenrelevant und damit sei auch laut IQWiG nicht mehr einschätzbar, ob die Verschlechterung tatsächlich für den Patienten spürbar sei.</p>	<p>Neben Auswertungen zu den Mittelwert-unterschieden liegen Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ vor. Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt. Da zum Responsekriterium der Verschlechterung von 10 Punkten keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Lebensqualität die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (MMRM-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für den Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Einschätzung ist zu widersprechen, da die vom IQWiG zitierten Anker die Validierung nicht in ihrer Vollständigkeit wiedergeben. So ist das Ziel von Cella et al. (Cella, 2009), den kleinsten klinisch relevanten Unterschied (MID; minimal important difference) zu berechnen, um die Reliabilität des FACT-P zu überprüfen und seine Validität zu belegen. Dazu wurden die Unterschiede in der Punktzahl des Fragebogens verknüpft mit sinnvollen Querschnittsdifferenzen und Änderungsbewertungen im Zeitverlauf. Hierzu wurden sowohl Anker-basierte Methoden (Vergleich von Unterschieden oder Änderungen in der Punktzahl mit etablierten, validierten externen Standards) als auch verteilungsbasierte Methoden (Vergleich der Streuung von Punktwerten innerhalb der Zielpopulation zur Abschätzung inhärenter Variabilität der Skala) verwendet. Die zugrundeliegende Population von Cella et al. waren Patienten mit einem metastasierten hormonrefraktären PCa, die der Zielpopulation dieses Nutzendossiers weitgehend entsprechen (siehe dazu (Janssen-Cilag, 2012)). Wie der Studie von Cella et al zu entnehmen ist, wurden tatsächlich auch Kriterien wie Hämoglobin, ALP und der Karnofsky-Index verwendet, zusätzlich wurden die Anker jedoch auch an den Endpunkten Gesamtüberleben, mit Schmerzen verbundene Nebenwirkungen und Zeit bis zur Progression ausgerichtet (Cella, 2009). Basierend auf den Validierungsanalysen von Cella et al. sind die empfohlenen Punktdifferenzen,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die eine MID darstellen und damit klinische Relevanz haben,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 bis 10 Punkte für den FACT-P Gesamtscore,</li> <li>• 5 bis 9 für den TOI (Trial Outcome Index),</li> <li>• 2 bis 3 für den Prostataspezifischen Score (PCS),</li> <li>• 1 bis 2 für den schmerzbezogenen Score und</li> <li>• 2 bis 3 für den FAPSI.</li> </ul> <p>Diese Punktdifferenzen belegen jeweils, dass ein klinisch relevanter Unterschied und – da es sich hierbei um patientenberichtete Parameter handelt – ein patientenrelevanter und für den Patienten wahrnehmbarer Unterschied vorhanden ist. Somit wurde in der COU-AA-302 mit einer MID von 10 Punkten für den Gesamtscore sogar der konservativste Wert zur Auswertung herangezogen, der für eine Bewertung eines Unterschiedes überhaupt möglich war und der unter anderem basierend auf Nebenwirkungen und Gesamtüberleben eindeutig patientenrelevant ist. Da bereits ab einer Punktedifferenz von 6 von einer relevanten und für den Patienten wahrnehmbaren Differenz auszugehen ist, stellt ein Unterschied in der Punktwertung von 10 auf jeden Fall einen relevanten Unterschied dar.</p> <p>Zusätzlich repräsentiert auch der Karnofsky-Index einen patientenrelevanten Index zur Erfassung der Lebensqualität, der zwar primär der Einschätzung des Arztes unterliegt, der jedoch eine deutliche Patientenrelevanz hat, da er direkt die Symptomatik des Patienten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und deren Auswirkung auf die Lebensqualität des Patienten widerspiegelt. Der Karnofsky-Index ist eine Skala, mit der die symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit <u>bösartigen Tumoren</u> bewertet wird und mit dessen Hilfe der Begriff der <u>Lebensqualität</u> des Patienten zumindest annähernd operationalisiert und <u>standardisiert</u> werden kann (Karnofsky, 1948). Der Karnofsky-Index misst, genauso wie der ECOG-PS die Krankheitsschwere des Patienten und ist direkt in das Punktesystem des ECOG-PS übertragbar (Conill, 1990; Taylor, 1999), und wie weiter unten beschrieben ist eine Änderung auf der Skala bzgl. der Krankheitsschwere direkt für den Patienten wahrnehmbar und somit patientenrelevant.</p> <p>Aufgrund ungenügender Patientenrelevanz gibt es also keinen Grund, das in Bezug auf den FACT-P gewählte Response-Kriterium (10 Punkte Verschlechterung) als Messinstrument für eine relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszuschließen.</p> <p>Außerdem lag in der COU-AA-302 die kumulative Compliance der Patienten für das Ausfüllen des Fragebogens über beide Behandlungsarme hinweg bei ca. 95% zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung (Janssen Research &amp; Development, 2012b; Janssen Research &amp; Development, 2012c), was bedeutet, dass für fast alle Patienten zu allen Erhebungszeitpunkten Lebensqualitätsdaten</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																											
	<p>vorliegen und somit Aussagen zur Lebensqualität von Patienten unter einer Abirateronacetat-Therapie im Gegensatz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit ausreichender Sicherheit getroffen werden können.</p> <p>Die Ergebnisse des FACT-P und seiner Unterskalen sind über die beiden vorliegenden Auswertungen hinweg konsistent. Die Zeit bis zur Verschlechterung des funktionalen Status im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie war unter Abirateronacetat in allen Bereichen des FACT-P außer dem Bereich Social/Family Well-Being (SFWB) signifikant länger. Diese Ergebnisse werden auch im FACT-P Gesamt Score reflektiert, der in beiden Interimsanalysen statistisch signifikant zugunsten der Abirateronacetat-Gruppe ausfiel (<math>p &lt; 0,005</math>) (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 105, Tabelle 4-39).</p> <p>Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P Version 4 Gesamt Score und Unterskalen aus COU-AA-302 zum Zeitpunkt der IA3</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">FACT-P</th> <th colspan="4">Mediane (95% KI) Zeit bis zur Progression IA3 (Monate)</th> <th>HR</th> <th>von</th> <th>95% KI</th> <th>p-Wert</th> </tr> <tr> <td></td> <th colspan="2">Abirateronacetat + P/P</th> <th colspan="2">P + P/P</th> <th>AA + P/P</th> <th>vs. Placebo + P/P</th> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FACT-P (Gesamt Score)</td> <td>12,65</td> <td>11,07; 14,00</td> <td>8,31</td> <td>7,39; 10,61</td> <td>0,791</td> <td></td> <td>0,672; 0,931</td> <td>0,0046</td> </tr> </tbody> </table>	FACT-P	Mediane (95% KI) Zeit bis zur Progression IA3 (Monate)				HR	von	95% KI	p-Wert		Abirateronacetat + P/P		P + P/P		AA + P/P	vs. Placebo + P/P			FACT-P (Gesamt Score)	12,65	11,07; 14,00	8,31	7,39; 10,61	0,791		0,672; 0,931	0,0046	
FACT-P	Mediane (95% KI) Zeit bis zur Progression IA3 (Monate)				HR	von	95% KI	p-Wert																					
	Abirateronacetat + P/P		P + P/P		AA + P/P	vs. Placebo + P/P																							
FACT-P (Gesamt Score)	12,65	11,07; 14,00	8,31	7,39; 10,61	0,791		0,672; 0,931	0,0046																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																								
	<table border="1"> <tr> <td>PCa spezifischer Score</td> <td>11,1</td> <td>8,64; 13,80</td> <td>5,78</td> <td>5,49; 8,31</td> <td>0,716</td> <td>0,610; 0,840</td> <td>&lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>Trial Outcome Index</td> <td>13,86</td> <td>11,99; 16,49</td> <td>9,26</td> <td>8,31; 11,07</td> <td>0,768</td> <td>0,651; 0,907</td> <td>0,0018</td> </tr> <tr> <td>FACT-G</td> <td>16,56</td> <td>13,83; 19,35</td> <td>11,07</td> <td>8,51; 14,00</td> <td>0,761</td> <td>0,639; 0,908</td> <td>0,0023</td> </tr> <tr> <td>Physikalisches Wohlbefinden</td> <td>14,78</td> <td>13,63; 16,82</td> <td>11,07</td> <td>9,10; 13,80</td> <td>0,763</td> <td>0,643; 0,906</td> <td>0,0019</td> </tr> <tr> <td>Soziales Wohlbefinden</td> <td>18,4</td> <td>13,83; 24,80</td> <td>16,59</td> <td>11,07; NE</td> <td>0,947</td> <td>0,782; 1,147</td> <td>0,5774</td> </tr> <tr> <td>Emotionales Wohlbefinden</td> <td>22,54</td> <td>17,35; 27,89</td> <td>14,16</td> <td>13,34; 19,45</td> <td>0,734</td> <td>0,605; 0,891</td> <td>0,0017</td> </tr> <tr> <td>Funktionales Wohlbefinden</td> <td>13,34</td> <td>11,01; 15,74</td> <td>8,35</td> <td>6,47; 10,12</td> <td>0,768</td> <td>0,652; 0,905</td> <td>0,0016</td> </tr> </table>	PCa spezifischer Score	11,1	8,64; 13,80	5,78	5,49; 8,31	0,716	0,610; 0,840	< 0,0001	Trial Outcome Index	13,86	11,99; 16,49	9,26	8,31; 11,07	0,768	0,651; 0,907	0,0018	FACT-G	16,56	13,83; 19,35	11,07	8,51; 14,00	0,761	0,639; 0,908	0,0023	Physikalisches Wohlbefinden	14,78	13,63; 16,82	11,07	9,10; 13,80	0,763	0,643; 0,906	0,0019	Soziales Wohlbefinden	18,4	13,83; 24,80	16,59	11,07; NE	0,947	0,782; 1,147	0,5774	Emotionales Wohlbefinden	22,54	17,35; 27,89	14,16	13,34; 19,45	0,734	0,605; 0,891	0,0017	Funktionales Wohlbefinden	13,34	11,01; 15,74	8,35	6,47; 10,12	0,768	0,652; 0,905	0,0016	
PCa spezifischer Score	11,1	8,64; 13,80	5,78	5,49; 8,31	0,716	0,610; 0,840	< 0,0001																																																			
Trial Outcome Index	13,86	11,99; 16,49	9,26	8,31; 11,07	0,768	0,651; 0,907	0,0018																																																			
FACT-G	16,56	13,83; 19,35	11,07	8,51; 14,00	0,761	0,639; 0,908	0,0023																																																			
Physikalisches Wohlbefinden	14,78	13,63; 16,82	11,07	9,10; 13,80	0,763	0,643; 0,906	0,0019																																																			
Soziales Wohlbefinden	18,4	13,83; 24,80	16,59	11,07; NE	0,947	0,782; 1,147	0,5774																																																			
Emotionales Wohlbefinden	22,54	17,35; 27,89	14,16	13,34; 19,45	0,734	0,605; 0,891	0,0017																																																			
Funktionales Wohlbefinden	13,34	11,01; 15,74	8,35	6,47; 10,12	0,768	0,652; 0,905	0,0016																																																			
	<p>AA: Abirateronacetat; FACT-G: Functional Assessment Cancer Therapy – General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; P/P: Prednison oder Prednisolon;</p> <p>Außerdem merkt das IQWiG an, dass Janssen-Cilag <i>Auswertungen zum Vergleich der Mittelwerte der Veränderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn auf Basis eines Repeated-Measures-Modells ankündigt, Ergebnisse dazu aber nicht in Modul 4 dargestellt werden, jedoch in Modul 5 entsprechende Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)- Auswertungen für den FACT-P-Gesamtscore liefert. Die Ergebnisse wurden aber lediglich pro Behandlungszyklus berichtet, sodass es nicht mög-</i></p>																																																									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>lich war, den Behandlungseffekt von Abirateronacetat über den gesamten Zeitraum abzuleiten. Somit wurden die vorliegenden Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Sinnvoll und relevant für die vorliegende Nutzenbewertung wäre die Berechnung eines den gesamten Studienzeitraum berücksichtigenden Gesamteffektes (S. 44).</i></p> <p>Dieser Kritik kann Janssen-Cilag allgemein folgen, jedoch haben die Analysen auch in der derzeit vorliegenden Form ihre Berechtigung und sind keinesfalls ohne Aussagegehalt. Die durchgeführten repeated measures Modelle für den FACT-P zeigen allesamt – bis auf den Bereich SWB (social wellbeing – TEFF32E) – eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wenngleich die Ergebnisse aufgrund der palliativen Therapiesituation und zum Teil kleiner Patientengruppen nicht zu allen Zeitpunkten signifikant sind (Janssen Research &amp; Development, 2012a). Das angewandte repeated measures Modell berücksichtigt auch die zunehmende Anzahl fehlender Werte über die Behandlungsdauer. Ein Abbruch der Analyse erfolgte, wenn 90% oder mehr aller Patienten in einer der Analysen, unabhängig vom Behandlungsarm oder Zeitpunkt, fehlten. Sobald der Zeitpunkt des Abbruchs berechnet wurde, wurde er für beide Behandlungsarme angewendet. Deshalb ist auch hier ist das Verzerrungspotential generell als gering einzuschätzen.</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einschluss des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen mit dem FACT-P Version 4. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts kann als niedrig eingestuft werden (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 101). Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation auf Endpunktebene wird als beträchtlich, im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung eingeschätzt, mit einem absoluten Unterschied von <math>\geq 4</math> Monaten im FACT-P Gesamtscore, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (12,7 Monate in der Abirateronacetat-Gruppe und 8,3 Monate in der Gruppe der Zweckmäßigen Vergleichstherapie; HR=0,791; 95% KI: 0,672; 0,931; p=0,0046) und einem signifikanten Unterschied in allen Unterkategorien zugunsten von Abirateronacetat, bis auf die Skala des sozialen Wohlbefindens, bei der generell davon ausgegangen wird, dass es durch eine Krebstherapie nicht beeinflusst wird.</p>	
S. 42 Z. 22-25	<p><b><u>Relevanz des ECOG-PS</u></b>  Aus Sicht des IQWiG handelt es sich bei der „Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um einen Punkt“ nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, da weder die Skala, noch das Responsekriterium validiert wird. Außerdem wird die Skala als ein Messin-</p>	Der ECOG-Performance-Status ist eine Skala, um den Allgemeinzustand und die Prognose des Patienten näherungsweise einzuschätzen und bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Als Instrument zur Erfassung und Bewertung von Therapieeffekten wird der ECOG-Performance-Status

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>strument zur Messung der Lebensqualität gesehen.</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Diese Ansicht teilt Janssen-Cilag nicht und ist der Meinung, dass der ECOG-PS selbst sowohl als auch die Veränderung um einen Punkt validiert sind. Auch wird mit dem ECOG-PS nicht nur die Lebensqualität eines Patienten gemessen, sondern er ist vor allem ein Messinstrument der Krankheitsschwere.</p> <p>Der ECOG-PS dient neben der Erfassung der Lebensqualität zusätzlich der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und des Allgemeinzustandes bzw. der Morbidität des Patienten, der Einschränkung seiner Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie der Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten und beschreibt damit den physischen Zustand von Krebspatienten. Ein Krankheitsprogress hin zu einem nicht mehr symptomfreien bzw. -armen Stadium des mCRPC geht in der Regel auch mit einer Verschlechterung des ECOG-PS einher.</p> <p>Die Skala basiert auf der Publikation von Zubrod et al. aus dem Jahr 1960 und wird seither umfangreich zur Bewertung der Krankheitsschwere bei Krebspatienten verwendet (Zubrod, 1960). Die Validität der Skala wurde in vielen Studien bewertet und festgestellt, dass zum einen wenn mehrere Ärzte denselben Patienten bewerten, die Bewertung anhand der Skala konsistent ist und zu-</p>	<p>durch den G-BA als nicht ausreichend valide bewertet. Der Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands“, operationalisiert über die Verschlechterung des ECOG-Performance-Status von mindestens einer Stufe, ist daher für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>dem auch mit der Einschätzung des Patienten selbst übereinstimmt (Blagden, 2003; Conill, 1990; Sorensen, 1993).</p> <p>Die einzelnen Stufen des ECOG-PS sind folgendermaßen definiert (Oken, 1982):</p> <p><b>WHO/ECOG Performance Status</b></p> <table border="1" data-bbox="277 751 1153 1139"> <tr> <td>Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>5</td> </tr> </table> <p>Auf Basis dieser Skala ist erkenntlich, dass der Patient eine Veränderung auf dem ECOG-PS um einen Grad sehr wohl deutlich spürt, egal ob die Veränderung am Anfang der Skala, von ECOG 0 auf ECOG 1 oder 2 passiert, oder eher im oberen Teil.</p> <p>Damit stellt die Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS</p>	Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0	Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1	Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2	Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3	Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4	Tod	5	
Normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung	0													
Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich	1													
Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen	2													
Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden	3													
Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich, völlig an Bett oder Stuhl gebunden	4													
Tod	5													

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>um mindestens einen Grad auf der von 0 bis 5 (=Tod des Patienten) reichenden Skala einen patientenrelevanten Endpunkt dar und damit ist die Veränderung des eingesetzten Responsekriteriums von 1 Grad ein valides Maß. Der ECOG-PS dient weiterhin auch der Abschätzung der Prognose des Patienten und einer Progression der Grunderkrankung und wird als prognostisch stratifizierender Parameter und als Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten in klinischen Studien angewandt. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde auf Basis der obenstehenden Argumentation mit niedrig bewertet (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 90f.) und die Verschlechterung des ECOG-PS um einen Grad ist ein valides Responsekriterium. Die Verschlechterung des ECOG-PS ist daher als Endpunkt unter der Kategorie Morbidität anzuerkennen. Der gezeigte Effekt (HR=0,825; 95% KI: 0,721; 0,944; p=0,0052) sollte in die Gesamtbewertung von Abirateronacetat einfließen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
<p>S. 43/44</p>	<p><b><u>Schmerz gemessen durch den BPI-SF</u></b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG handelt es sich beim BPI-SF um ein valides Instrument zur Messung des Schmerzes, jedoch wird seiner Meinung nach keine ausreichende Begründung für die Validität der verwendeten Responsekriterien des BPI-SF geliefert.</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Aus Sicht von Janssen-Cilag ist das verwendete Responsekriterium für den BPI-SF ausreichend validiert.</p> <p>Das Ziel des Fragebogens BPI-SF ist die Bestimmung des Schweregrads des Schmerzes und dessen Auswirkungen auf das tägliche Leben des Patienten. Es werden die Bereiche „Schweregrad des Schmerzes“, „Auswirkungen des Schmerzes auf das tägliche Leben“, „Schmerzmedikation“ und „Ausmaß des Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden“ abgefragt. Die Cronbach alpha-Reliabilität reicht von 0,77 bis 0,91 (MD Anderson Cancer Center, 2013). Der kleinste klinisch sinnvolle Unterschied wurde in verschiedenen Studien validiert und bestätigt, dass ab einer minimalen Differenz von zwei Punkten in der Erfassung des stärksten Schmerzes eine klinische Relevanz besteht (Gater, 2011; Mathias, 2011; Wong, 2013).</p> <p>Zusätzlich merkt das IQWiG an, dass es unklar sei, ob es in der</p>	<p>Der Endpunkt Schmerz wurde als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Daten über den Zeitpunkt der Progression hinaus liegen nicht vor. Es liegen Auswertungen für die Operationalisierungen „Zeit bis zur bestätigten Schmerzprogression“, „stärkster Schmerz“, „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vor. Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt. Da keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des jeweiligen Responsekriteriums sowie zur Beeinflussung der Response durch den Analgetikagebrauch vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Schmerz die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures(MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p><i>Zeit zwischen zwei Visiten zu einer Erhöhung des Analgetikaverbrauchs kommen konnte, da dadurch die Gefahr besteht, dass eine bestehende Schmerzprogression durch eine vermehrte Gabe von Analgetika verdeckt wurde und demnach in der Folgevisite nicht bestätigt wurde (S. 43).</i></p> <p>Diese Gefahr bestand nicht, da die Frage nach dem Anstieg der Analgetika durch den BPI abgedeckt wird, wie auch auf (Nutzen-dossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 110) für die Operationalisierung des Endpunkts beschrieben. Ein Anstieg des Analgetikaverbrauchs führte somit auch immer zu einem Anstieg im Wert der Schmerzprogression, und somit konnte eine versteckte Gabe nicht stattfinden.</p> <p>Der Rückschluss des IQWiG, dass <i>die vorgelegten Ergebnisse als nicht hinreichend valide angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt</i> werden können, kann daher nicht nachvollzogen werden.</p> <p>Auch für den Endpunkt Schmerz gemessen durch den BPI-SF fehlen dem IQWiG <i>Auswertungen zum Vergleich der Mittelwerte der Veränderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn auf Basis eines Repeated-Measures-Modells</i>. Auch für diesen Endpunkt wurden die <i>Ergebnisse aber lediglich pro Behandlungszyklus berichtet, sodass es nicht möglich war, den Behandlungseffekt von</i></p>	<p>Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abirateronacetat über den gesamten Zeitraum abzuleiten. Auch wäre es sinnvoll und relevant für die vorliegende Nutzenbewertung gewesen, die Berechnung eines den gesamten Studienzeitraum berücksichtigenden Gesamteffektes (S. 44).</i></p> <p>Auch hier kann Janssen-Cilag grundsätzlich folgen, jedoch sei ebenfalls auf den Aussagegehalt der durchgeführten repeated measures Modelle hingewiesen (Janssen Research &amp; Development, 2012e) (Tabellen TEFF32A und TEFF32B) . Die gemessenen Werte sind zwar nicht immer statistisch signifikant, aber durchgehend zugunsten einer Behandlung mit Abirateronacetat, was bedeutet, dass Patienten unter Abirateronacetat tendenziell später symptomatisch auf grund von Schmerzen werden.</p> <p>Das angewandte repeated measures Modell berücksichtigt auch die zunehmende Anzahl fehlender Werte über die Behandlungsdauer. Ein Abbruch der Analyse erfolgte, wenn 90% oder mehr aller Patienten in einer der Analysen, unabhängig vom Behandlungsarm oder Zeitpunkt, fehlten. Sobald der Zeitpunkt des Abbruchs berechnet wurde, wurde er für beide Behandlungsarme angewendet. Deshalb ist auch hier ist das Verzerrungspotential generell als gering einzuschätzen.</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde auf Basis der obenstehenden Argumentation mit niedrig bewertet (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 110ff.). Die Zeit bis zur Schmerzprogression (HR=0,828; 95% KI: 0,679; 1,009; p=0,0612) als auch die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzen (2-Punkte-Regel) (HR=0,772; 95% KI: 0,606; 0,982; p=0,0349) jeweils gemessen mit dem BPI-SF, sind valide Responsekriterien.</p>	
S. 27 Z. 14-21 S. 41 Z. 2-16	<p><b><u>Unsicherheit auf der Schadensseite</u></b></p> <p>Das IQWiG deklariert in der Gesamtschau <i>ausschließlich positive Effekte durch die Therapie mit Abirateronacetat</i> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und schlussfolgert, dass sich <i>in deren Aggregation zunächst ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergebe</i>. Sodann sieht das IQWiG für die Endpunkte auf Schadensseite zum großen Teil keine adäquaten Auswertungen, weshalb sich keine abschließende Aussage treffen ließe und auch <i>ein größerer Schaden von Abirateronacetat nicht völlig auszuschließen sei</i>. Allerdings ergäben sich aus den verfügbaren Ergebnissen <i>keine Anzeichen für einen so großen Schaden, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würde</i>. Dennoch führe die große Unsicherheit auf Schadensseite zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von</p>	Den positiven Effekten von Abirateronacetat stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Im Abirateronacetat-Arm ist sowohl der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate UE), als auch der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate SUE) gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant höher. Aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Behandlungsdauer für Abirateronacetat als für Placebo ist von einer Überschätzung der unerwünschten Ereignisse für Abirateronacetat auszugehen. Dies stimmt mit den Ergebnissen zu Behandlungsdauer-adjustierten Auswertungen (Zeit bis zum



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abirateronacetat auf einen Anhaltspunkt.</i></p> <p>Das IQWiG begründet die <i>Unsicherheit auf Schadensseite</i> damit, dass „für die Endpunkte zu UEs die von Janssen-Cilag über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zwischen den Behandlungsarmen nicht berücksichtigt werden können“ (S. 41).</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Die Schlussfolgerung der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt teilt Janssen-Cilag nicht, da die Unsicherheit auf der Schadensseite nicht gegeben ist.</p> <p>Janssen-Cilag stimmt zu, dass der Effektschätzer auf der Schadensseite durch die unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen beeinflusst wird; aufgrund der deutlich längeren Behandlungsdauer mit Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geschieht dies jedoch zum Nachteil von Abirateronacetat, indem bei längerer Therapie-dauer naturgemäß auch mehr unerwünschte Ereignisse hätten auftreten können. Die mediane Behandlungsdauer mit Abirateronacetat betrug 13,8 Monate im Vergleich zu 8,3 Monaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 120). Trotz der längeren Behandlungsdauer sind</p>	<p>Auf-treten des ersten unerwünschten Ereignisses oder auf 100 Patien-tenjahre berechnete Auswertung) die für einige Nebenwirkungs-Endpunkte vorgelegt wurden, überein. In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergeben sich keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat, die eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens rechtfertigen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Vergleich jedoch weniger unerwünschte Ereignisse aufgetreten und dokumentiert.</p> <p>Janssen-Cilag hat den für Abirateronacetat konservativen Ansatz im Nutzendossier durchgeführt und die Auswertung aller UE ohne Adjustierung bzgl. der längeren Behandlungsdauer unter Abirateronacetat vorgenommen. Das Ergebnis dieser Berechnung schließt die Unsicherheit aus, dass unter Abirateronacetat ein größerer Schaden entsteht. Es zeigt aber, dass unter Abirateronacetat ein geringerer Schaden entstehen könnte als im Vergleichsarm, da sich selbst unter dieser für Abirateronacetat ungünstigen Annahme <i>ausschließlich positive Effekte</i> zeigen (d.h. es besteht kein Unterschied in den Nebenwirkungen). Die im Nutzendossier dargestellte Analyse der Schadensseite von Abirateronacetat bedient somit hinsichtlich der Bewertung des Auftretens von UEs unter Abirateronacetat eine sehr konservative Einschätzung mit überzeugendem Ergebnis.</p> <p>Als Alternative zu der von Janssen-Cilag vorgelegten Analyse der Schadensseite hat das IQWiG <i>„Inzidenzdichten auf Basis der Patienten mit Ereignis für seltene Ereignisse und die zugehörigen IDRs selbst berechnet“</i> (S. 41). Diese Ergebnisse werden jedoch als potenziell hoch verzerrt auf Basis unsicherer Approximationen angesehen, deshalb würden Analysen auf Basis der Zeit bis zu einem ersten Ereignis aussagekräftigere Daten liefern. Dieser Aussage</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stimmt Janssen-Cilag generell zu und hat die geforderten Analysen durchgeführt (Janssen-Cilag, 2013d)..</p> <p>Die Effektschätzer mit Konfidenzintervall und p-Wert für die vom IQWiG identifizierten Endpunkte sind folgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate der UEs (HR=0,856; 95% KI: 0,757; 0,968; p=0,0130)</li> <li>• Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) (HR=1,126; 95% KI: 0,945; 1,342; p=0,1846)</li> <li>• SUEs (HR=1,209; 95% KI: 0,982; 1,487; p=0,0731)</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund von UEs (HR=1,11; 95% KI: 0,759; 1,623; p=0,5897)</li> <li>• Frakturen (HR=1,058; 95% KI: 0,704; 1,59; p=0,7856)</li> <li>• Flüssigkeitsretentionen/Ödeme (HR=1,293; 95% KI: 1,021; 1,638; p=0,0329)</li> <li>• Ischämische Herzerkrankungen (HR=1,261; 95% KI: 0,704; 2,26; p=0,4352)</li> <li>• Herzinsuffizienz (HR=5,758; 95% KI: 1,288; 25,739; p=0,0219)</li> </ul> <p>Auch diese zusätzlich vom IQWiG empfohlenen Analysen bestätigen die Aussage von Janssen-Cilag, dass es mit sehr großer Auswahrscheinlichkeit keine Anzeichen für einen größeren Scha-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt. Für die Gesamtrate der UEs ergab sich ein geringfügiger Vorteil, für das Auftreten von Flüssigkeitsretentionen ein geringfügiger Nachteil unter der Therapie mit Abirateronacetat, die zwar beide statistisch signifikant aber in ihrem Ausmaß nicht klinisch relevant sind.</p> <p>Pharmakodynamisch kommt es durch Abirateronacetat zu einer irreversiblen Hemmung des CYP17 und damit der Androgenbiosynthese. Gleichzeitig kann es durch die duale Funktion des CYP17 aber auch zum Syndrom eines Mineralokortikoid-Überschusses kommen. In der Folge können bei den Patienten Veränderungen im Mineralhaushalt (Hypokaliämie), Blutdruck (arterielle Hypertonie) und Flüssigkeitshaushalt (periphere Ödeme und Flüssigkeitsretention) auftreten. Eine vermehrte Flüssigkeitsretention gilt allgemein als eine Ursache der Herzinsuffizienz (Dickstein, 2008; Hunt, 2009; Lindenfeld, 2010). Daher ist das Auftreten einer Herzinsuffizienz unter Abirateronacetat am ehesten als Ausdruck vermehrter Flüssigkeitsretention im Rahmen eines Mineralokortikoid-Überschusses zu sehen und es zeigt sich erwarteter Weise ein Unterschied zu Ungunsten von Abirateronacetat in der Ereignisrate. Grundsätzlich handelt es sich hierbei um ein sehr seltenes Ereignis (12 vs. 2 Ereignisse) das einfach und effektiv behandelbar ist (Janssen-Cilag, 2013b) und fällt damit bei der Gesamtschau nicht ins Gewicht.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei allen anderen zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten zu den UEs ergab sich kein Unterschied, weswegen kein geringerer oder größerer Schaden von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann. Das Verzerrungspotential dieser Ergebnisse wird als niedrig bewertet.</p> <p>Zusammenfassend ist keine große Unsicherheit auf Schadensseite gegeben und die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat auf einen Anhaltspunkt nicht gerechtfertigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat ist mit einem Hinweis auf einen Zusatznutzen zu belegen. Die in dieser Stellungnahme vorgelegten Analysen zeigen, dass eine <b>Unsicherheit auf der Schadensseite nicht existiert</b>. Janssen-Cilag hat in dieser Stellungnahme die vom IQWiG vorgeschlagenen Auswertungen vorgelegt, die die Zweifel über die Aussagesicherheit in Bezug auf unerwünschte Ereignisse ausräumen. Zudem sind die von Janssen-Cilag im Nutzendossier vorgelegten Auswertungen als konservativ, d.h. eher zu Ungunsten von Abirateronacetat zu betrachten. Zu beachten ist hier noch, dass die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Gesamtschau einem Beleg entspricht. (siehe Seite 71 dieser Stellungnahme)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 Z. 35 – S. 34 Z. 28	<p><b>Validität der Einteilung in Günstige- und Ungünstige-Prognose-Gruppe</b></p> <p>Janssen-Cilag hatte im Nutzendossier die Ergebnisse der Nutzenbewertung getrennt für eine Günstige- und Ungünstige-Prognose-Gruppe dargestellt.</p> <p>Das IQWiG zweifelt in seinem Bericht sowohl die klinische Relevanz der zugrundeliegenden vorgenommenen Unterteilung der Studienpopulation an als auch die Validität der verwendeten Trennpunkte zur Identifikation der Günstige- und Ungünstige-Prognose-Gruppe. So zweifelt das IQWiG beispielsweise, dass <i>der Grenzwert des PSA von &gt; 114 ng/mL auch für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation gilt.</i> Außerdem stellt die Aufteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes, des LDH-Wertes oder des ALP-Wertes zu Studienbeginn darüber hinaus den Versuch einer Betrachtung ver-</p>	<p>Der G-BA erachtet eine unterschiedliche Bewertung des Zusatznutzens innerhalb der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation für die Bewertung eines Zusatznutzens von Abirateronacetat im Anwendungsgebiet nicht als angezeigt, da die klinische Relevanz der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Unterteilung als nicht hinreichend begründet angesehen wird.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>schiedener Schweregrade der Erkrankung dar und der Schweregrad der Erkrankung wird bereits durch andere Endpunkte abgedeckt. Darüber hinaus begründet Janssen-Cilag aus der Sicht des IQWiG weder die Aggregation der beiden Merkmale PSA und Schmerz noch beschreibt er, ob andere Trennwerte oder Aggregationen ebenfalls sinnvoll gewesen wären. Dem IQWiG ist die Begründung für die Festlegung der Subgruppen insgesamt nicht hinreichend. Generell sieht es eine hohe Unsicherheit der Ergebnisse aufgrund der Post-hoc-Festlegung von Kriterien und es wurden in seiner Nutzenbewertung ausschließlich die Analysen zu den a priori festgelegten Trennwerten herangezogen.</i></p> <p><u>Stellungnahme Janssen-Cilag:</u> Janssen-Cilag sieht die Analyse der Daten der COU-AA-302 auf Basis der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe als Beitrag zur Weiterentwicklung der Versorgung von Patienten im fortgeschrittenen Stadium des PCa. Trotz der Einschränkungen einer Analyse, die nicht apriori geplant worden ist, ist die Relevanz für den Versorgungsalltag gegeben. Die Identifikation von Teilpopulationen mit unterschiedlichem Zusatznutzen in verschiedenen Endpunkten ist zumindest ein Beitrag zur Therapieoptimierung und sollte als Versuch angesehen werden, Patienten zu erkennen, die mehr von der Behandlung profitieren</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und zumindest indirekt in die Nutzenbewertung einfließen (s. auch die Ausführungen zum Zusatznutzen im Endpunkt Mortalität).</p> <p>Zur Stratifizierung der Patientenpopulation in Teilpopulationen mit unterschiedlicher Prognose hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben wurden die beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und BPI verwendet (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 51ff.). Als Trennwert für den PSA-Wert wurde 114 ng/mL verwendet. Dieser Wert basiert auf einer Analyse aus der Zulassungsstudie für Docetaxel, der TAX-327, in der dieser Wert den medianen PSA-Wert der Studienpopulation bildete (Armstrong, 2007; Armstrong, 2010). Gleichzeitig war dies aber auch der Grenzwert, der eine prognostische Unterteilung der Patienten im Hinblick auf das Gesamtüberleben in dieser Studienpopulation ermöglichte. Nachfolgend wurde dieser Wert in der existierenden Literatur überprüft und auch extern validiert, zudem ist er der einzige Grenzwert, der in der Literatur für das mCRPC als prognostisch definiert ist und der auch in den Leitlinien zur prognostischen Stratifizierung von Patienten empfohlen wird als Kriterium, das ein hohes Progressionsrisiko vorhersagt. Da dieser Wert der einzige in den Leitlinien für dieses Krankheitsstadium berichtete und extern validierte Wert ist (Heidenreich, 2013; Wirth, 2011), wurde dieser zunächst auch der in der COU-AA-302 vorgenommenen Patientenstratifizierung zugrun-</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>degelegt. Unabhängig davon war jedoch auch Ziel weiterführender Analysen, diesen Wert anhand der vorliegenden Patientenpopulation extern zu validieren und ggf. einen besseren Trennwert zu finden, der die Prognose der Patienten in dieser Population besser abbildet. Wie das IQWiG richtig anmerkt, sind die jeweiligen medianen Baseline-PSA-Werte in der COU-AA-302-Studienpopulation deutlich niedriger als die der Patientenpopulation in der TAX-327 (39,5 ng/mL vs. 114 ng/mL), sodass die Validität eines anhand einer anderen Patientenkohorte entwickelten Grenzwertes hinsichtlich einer prognostischen Stratifizierungsmöglichkeit generell erst einmal in Frage gestellt werden muss.</p> <p>Daher erfolgten neben der Nutzung dieses bereits extern entwickelten Grenzwertes eine Diskriminationsanalyse und Analysen zur Evaluierung der Modellqualität. Diese bestätigten den Wert jedoch trotz unterschiedlicher Ausgangs-PSA-Werte als Grenzwert mit der größten prädiktiven Vorhersagefähigkeit und untermauern, Validität dieses Grenzwertes zusätzlich. Wie bei jeder Analyse eines Grenzwertes sind externe Validierungen dieses Grenzwertes in einer ähnlichen Patientenkohorte weiterhin notwendig.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Bezug auf den Grenzwert zur Unterteilung der Patienten anhand des BPI wurde die einzige Möglichkeit aufgrund der COU-AA-302 Studiendaten verwendet. In die Studienpopulation waren Patienten mit einem Wert von 0 bis 3 eingeschlossen, wobei asymptomatische Patienten als 0 bis 1 und mild-symptomatische Patienten als 2 bis 3 kategorisiert werden. Daher ist bei einer Anwendung des BPI nur die Differenzierung zwischen asymptomatisch und mild-symptomatisch möglich und klinisch sinnvoll.</p> <p>Die Validität der Stratifizierung anhand der beiden Parameter PSA und BPI in Kombination wurde zudem mittels multivariabler Cox-Regressions-Analyse überprüft, in der trotz Adjustierung an weitere prognostisch wirksame klinische Parameter die anhand PSA und BPI unterteilte Studienpopulation signifikant prognostisch für das Gesamtüberleben blieb (Janssen-Cilag, 2013c).</p> <p>Zudem wurde anhand von Interaktionsanalysen überprüft, inwiefern eine signifikante Interaktion gegeben war zwischen Therapie und Endpunkt Gesamtüberleben (und weiteren Endpunkten), wobei sich nur für eine Unterteilung der Studienpopulation anhand der vorgenommenen Stratifizierung, nicht jedoch anhand anderer prognostischer Faktoren eine signifikante Interaktion zeigen ließ, was neben einer prognostischen Aussagekraft der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PSA/BPI-Unterteilung auch eine prädiktive Aussagekraft im Hinblick auf einen relevanten Therapieeffekt belegt (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 132).</p> <p>Für die Analysen zur Beurteilung der prognostischen Wertigkeit der einzelnen Baseline-Parameter wurden nicht die medianen Werte der zugrundeliegenden Patientenpopulation verwendet, sondern die oberen Grenzen des Normbereichs, da dies von größerer klinischer Relevanz ist als die Verwendung der medianen Werte. Dieser Einschätzung stimmt das IQWiG auch zu (S. 33). Jedoch sieht das IQWiG einen Unsicherheitsfaktor darin, dass <i>alle Trennwerte auf Basis der oberen Normwerte post hoc festgelegt worden sind.</i></p> <p>Diese Unsicherheit sieht Janssen-Cilag nicht, da die Stratifizierung zwar auf Ergebnissen einer post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalyse beruhte, jedoch wurden die Trennwerte selbst nicht post-hoc festgelegt. Der Trennwert für den Parameter BPI (0/1 vs. 2/3) wurde als Baseline-Charakteristikum vorgegeben; zudem stellt diese Aufteilung einer Unterteilung in asymptomatische und mild-symptomatische Patienten dar, die anhand der Definitionen des BPI auch gar nicht anders möglich gewesen wäre. Der Baseline-PSA-Wert von 114 ng/mL stellt den einzigen in den Leitlinien und in der aktuellen Literatur zur prognostischen Unterteilung mCRPC-Patienten empfohlenen Trennwert</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dar (Heidenreich, 2013). Dieser wurde auf die vorliegende Studienpopulation angewandt und noch zusätzlich validiert, um zu überprüfen, ob er auf diese Studienpopulation überhaupt angewandt werden kann und sollte, was sich anhand der durchgeführten Analysen bestätigte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die vorgenommene Unterteilung zur Identifikation der Günstige- und Ungünstige-Prognose-Gruppe ist klinisch relevant und die verwendeten Trennpunkte sind valide. Die sich aus dieser Aufteilung der Population ergebenden Werte sollten als Ergänzung zur Interpretation der Zusatznutzenbewertung in der Gesamtpopulation herangezogen werden. Die vorgenommene Unterteilung der Studienpopulation und die daraus folgenden Ergebnisse sind mindestens für eine Optimierung der angewandten Therapie möglich.</p>	
S. 33 Z. 19- 25	<p>Zudem hat das IQWiG angemerkt, dass die <i>Aufteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes, des LDH-Wertes oder des ALP-Wertes zu Studienbeginn darüber hinaus den Versuch einer Betrachtung verschiedener Schweregrade der Erkrankung darstellt. Der Schweregrad als potenzieller Effektmodifikator sei jedoch bereits über die in die Nutzenbewertung eingeschlosse-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nen a priori definierten Subgruppenmerkmale ECOG-PS (0 vs. 1), BPI-SF-Schmerzwert (0 und 1 vs. 2 und 3) sowie das Vorliegen von Knochenmetastasen als hinreichend berücksichtigt. .</i></p> <p><u>Stellungnahme Janssen-Cilag:</u> Die Aufteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes, des LDH-Wertes oder des ALP-Wertes zu Studienbeginn kann zwar einerseits eine Betrachtung verschiedener Schweregrade der Erkrankung darstellen, andererseits sind die genannten Parameter aber in erster Linie prognostische Parameter, die nicht unbedingt mit der Schwere der Erkrankung im Verlauf korrelieren müssen, und nur in zweiter Linie Parameter, die den Schweregrad der Erkrankung reflektieren.</p> <p>Der ALP-Wert spiegelt zwar in einem gewissen Umfang die Metastasenlast in den Knochen wider, jedoch ist die Metastasenlast in den Knochen nicht unbedingt ein Indikator für den Schweregrad der Erkrankung, da z.B. zusätzliche Metastasen in anderen Lokalisationen als dem Skelettsystem sowie die Anzahl der verschiedenen Metastasenlokalisationen den Progress bzw. den Schweregrad der Erkrankung besser reflektieren als das Ausmaß der Knochenmetastasierung alleine. Dies spiegelt sich u.a. auch in der TNM-Klassifikation wider, die das M-Stadium prognostisch absteigend in M1a (nicht-regionäre Lymphknotenmetastasen), M1b (Knochenmetastasen) und M1c (andere Lo-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kalisationen) unterteilt, wobei hier jeweils die höchst mögliche Kategorie gilt und mit höherer Klassifizierung eine weitere Progression des Tumors beschrieben wird.</p> <p>Der LDH-Wert ist ein karzinomunspezifischer Wert, der das Ausmaß der Erkrankung daher nur eingeschränkt reflektieren kann. Die LDH wird von praktisch allen Körperzellen exprimiert und gelangt daher bei Gewebeschädigungen unterschiedlicher Art, u.a. eben auch bei fortgeschrittenen Tumorstadien, ins periphere Blut und ist somit ein unspezifischer Marker bei vielen Tumorerkrankungen, der zwar einerseits die Tumormasse widerspiegeln kann, andererseits aber tumorunspezifisch auch bei Entzündungen, Muskelerkrankungen, Herzerkrankungen, Hämolyse und weiteren Erkrankungen erhöht sein kann.</p> <p>Auch der PSA-Wert spiegelt nicht primär den Schweregrad der Erkrankung wider, sondern vielmehr die Fähigkeit der Prostatazellen PSA zu produzieren. PSA ist eine Serinprotease und dient der Samenverflüssigung. Es handelt sich beim PSA-Wert nicht um einen krebsspezifischen, sondern um einen organspezifischen Parameter (Heidenreich, 2013). Der PSA-Wert kann zwar das Ausmaß der Metastasierung oder Tumorprogression widerspiegeln, bei fortgeschrittenem mCRPC zeigt sich jedoch oft nur eine reduzierte Korrelation zwischen PSA-Verlauf und Zu- bzw. Abnahme der Tumormasse, so dass der PSA-Wert</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht primär ein Surrogat für die Schwere der Erkrankung darstellt, sondern für die verbliebene Fähigkeit der Tumorzellen, PSA zu produzieren (Heidenreich, 2013), was sich im Krankheitsverlauf auch ändern kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Aufteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes, des LDH-Wertes oder des ALP-Wertes zu Studienbeginn ermöglicht anhand valider, klinisch etablierter und routinemäßig anwendbarer Parameter eine prognostische Unterteilung der Patienten und zudem eine prädiktive Vorhersagemöglichkeit hinsichtlich eines Behandlungsvorteils für den Patienten und ist primär keine Unterteilung der Patienten in verschiedene Schweregrade der Erkrankung.</p>	
S. 34 Z. 14- 26	<p><b>Gefahr einer ergebnisgesteuerten Festlegung?</b></p> <p>Außerdem sieht das IQWiG auf Basis der Post-hoc-Definition von Subgruppenmerkmalen oder Teilpopulationen <i>in hohem Maße die Gefahr der ergebnisgesteuerten Festlegung dieser Parameter.</i></p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Diese Einschätzung teilt Janssen-Cilag in Bezug auf die im Nutzendossier dargestellte Analyse der Günstige- und Ungünstige-</p>	Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Prognose-Gruppe nicht. Ziel der vorgenommenen Stratifizierung der Studienpopulation in zwei Subgruppen war es, eine prognostische und ggf. auch therapieprädiktive Vorhersage anhand klinisch relevanter Parameter zu ermöglichen, die eine klinisch sinnvolle und umsetzbare Unterteilung der Patienten innerhalb der Patientenpopulation des mCRPC ermöglichen.</p> <p>Die Einschätzung einer Analyse, mit deren Hilfe klinisch relevante Parameter zur Prognose des Patienten und zur sinnvollen Therapiesteuerung ermittelt werden sollen als ergebnisgesteuert widerspricht Janssen-Cilag nicht, zieht aber die Bezeichnung der zielgerichteten Analyse vor.</p> <p>Bedeutet ergebnisgesteuert jedoch, zu versuchen, einen möglichst großen Unterschied zwischen beiden Studienarmen in Bezug auf einzelne Endpunkte zu finden ohne Rücksicht auf eine klinische Relevanz und dies anhand statistisch nicht zuverlässiger Methoden, muss dem klar widersprochen werden. Das IQWiG führt aus, dass durch eine gezielte Analyse sechs verschiedener Kombinationen einzelner Parameter ein ergebnisgesteuertes Vorgehen erfolgt sei.</p> <p>Janssen-Cilag kann nicht nachvollziehen, auf welche Analysen des IQWiG damit verweist, da derartige Analysen nicht durchgeführt worden sind. Janssen-Cilag stellt nachfolgend die der Stratifizie-</p>	



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zung zugrundeliegende Methodik und ihre Reliabilität vom wissenschaftlichen Standpunkt aus gesehen sowie die klinische Sinnhaftigkeit und Anwendbarkeit dar (siehe auch Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 4, S. 51ff.).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identifikation prognostischer Parameter durch eine univariate und anschließend eine multivariable Analyse der zu beurteilenden Faktoren. Analysiert wird dabei eine klinisch sinnvolle Auswahl verfügbarer Parameter</li> </ol> <p>In der von Janssen-Cilag vorgenommenen Analyse erfolgte zunächst eine univariate Analyse hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben der einzelnen präspezifizierten Parameter ECOG-Performance-Status, BPI (Frage 3), PSA-Wert, Gleason-Score, Alkalische Phosphatase (ALP), Laktatdehydrogenase (LDH), Hämoglobinwert (Hb) und Metastasenstatus. Zusätzlich wurden diese Parameter auch in eine multivariable Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen, um ihren unabhängigen Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben zu erfassen. In der univariaten Analyse hatten die Parameter PSA-, BPI-, ALP- und LDH-Wert einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben, dies bestätigte sich für diese Parameter auch in der multivariablen Analyse (Janssen-Cilag, 2013c).</p> <p>Das IQWiG erwähnt, dass neben der von Janssen-Cilag abgeleiteten Stratifizierung auch weitere Möglichkeiten der Unterteilung ge-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geben wären. Janssen-Cilag stimmt dieser Aussage insofern zu, dass, basierend auf den Ergebnissen der durchgeführten univariaten und multivariablen Ergebnisse, tatsächlich eine zumindest prognostische Unterteilung auch anhand anderer Parameter, die multivariat einen unabhängigen Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten, möglich gewesen wäre. Basierend auf den Ergebnissen der multivariaten Analyse waren dies, wie oben aufgeführt, die Parameter PSA, BPI, ALP und LDH. Neben der errechneten Signifikanz sollte jedoch auch immer die klinische Relevanz und die Sinnhaftigkeit der Einzelparameter beurteilt werden vor Einschluss in ein multivariablen Model:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2. Beurteilung der klinischen Relevanz und Spezifität der prognostisch unabhängigen Parameter</li> </ul> <p>Es erfolgte eine Recherche in peer-reviewed Publikationen und Leitlinien im Hinblick auf im klinischen Alltag etablierte, prognostische Parameter und zu Therapieentscheidungen empfohlene Marker. Publierte und teilweise validierte prognostische Marker für PCa-Patienten sind z.B. viszerale Metastasierung, Anzahl der Metastasenlokalisationen, LDH-Wert, Hämoglobin, ALP-Wert und PSA-Verdopplungszeit (Armstrong, 2012). Diese Parameter eignen sich für eine Stratifizierung der Zielpopulation für eine Therapie mit Abirateronacetat in der beschriebenen Indikation</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch nur eingeschränkt, da es teilweise Ausschlusskriterien der Studie waren oder nur wenige Patienten mit diesen Merkmalen eingeschlossen waren. Auch sind Parameter wie z.B. LDH und ALP weitgehend tumor- und/oder organunspezifisch, so dass ihre klinische Relevanz als nicht besonders hoch einzuschätzen ist. Eine Stratifizierung anhand prognostischer, aber nicht unspezifischer und nicht klinisch relevanter Parameter wäre in der klinischen Routine auch eher nicht umsetzbar.</p> <p>Ziel der Stratifizierung war; neben einer prognostischen Unterteilung im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten auch eine prädiktive Unterteilungsmöglichkeit zu generieren, d.h. herauszufinden, welche Patienten tatsächlich im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben von einer Therapie profitieren und welche nicht. Die Möglichkeit einer prädiktiven Stratifizierung ergab sich für die Studienpopulation der COU-AA-302 nur anhand der mittels PSA und Schmerz (BPI) definierten Stratifizierung, anhand der eine Subgruppe identifiziert werden konnte, die prognostisch unterschiedlich zum Rest der Population war und zudem deutlich besser von einer Therapie mit Abirateronacetat profitierte.</p> <p>Im klinischen Alltag wird vor allem der PSA-Wert für Therapieentscheidungen und zur Verlaufskontrolle bei PCa-Patienten verwendet. Der PSA-Wert ist im Gegensatz zum LDH- und ALP-Wert organspezifisch und wird regulär zu Therapieentscheidungen bei</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PCa-Patienten herangezogen. Die klinische Relevanz dieses Wertes ist folglich gegeben. Zur Entscheidung ob die Notwendigkeit einer Therapie oder eines Therapiewechsels für einen Patienten besteht spielt das Vorhandensein einer klinischen Symptomatik eine Rolle, Der Parameter Schmerz, der durch die Frage 3 des BPI repräsentiert wird und der den stärksten Schmerz des Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden als patientenberichteten Parameter darstellt, gilt als valider prognostischer Marker, dem als patientenberichteter Endpunkt eine höhere prognostische Wertigkeit bescheinigt wird als weiteren objektiv erfassbaren Werten. Aus diesem Grund wurden die beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und Schmerz zur Stratifizierung der Studienpopulation angewandt. Beide Parameter gelten als valide prognostische Marker für das Gesamtüberleben im Stadium des metastasierten PCa und wurden bereits mehrfach publiziert und als prognostische Parameter in Leitlinien veröffentlicht (Armstrong, 2010; Berthold, 2008; Heidenreich, 2013; Wirth, 2011).</p> <p>3. Stratifizierung der Studienpopulation anhand der identifizierten Parameter</p> <p>Unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz und der Ergebnisse der durchgeführten univariaten und multivariablen Analysen erfolgte dann eine Stratifizierung der Studienpopulation anhand der beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und Baseline-Schmerz, die</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der COU-AA-302 erhoben worden waren und die sich als prognostisch sowohl in der univariaten als auch unabhängig prognostisch nach Adjustierung an andere Parameter in der multivariablen Analyse zeigten.</p> <p>Als Grenzwert für den Baseline-PSA-Wert wurde der einzige in dieser Patientenpopulation als prognostisch beschriebene publizierte und validierte Wert von 114 ng/mL verwendet, der auf Analysen der TAX-327-Studie, der Zulassungsstudie für Docetaxel, bei mCRPC-Patienten beruht und als stratifizierender Grenzwert für diese Patientenpopulation berechnet wurde und in Leitlinien zitiert wird (Armstrong, 2007; Berthold, 2008; Eisenberger, 2007; Heidenreich, 2013; Wirth, 2011) Als Trennwert für den Parameter Schmerz erfolgte eine Unterteilung zwischen einem BPI-Score von 0 und 1 versus 2 und 3, was einer Unterteilung in asymptomatische und mild-symptomatische Patienten entspricht. Auf die Validität beider Trennpunkte und deren Anwendbarkeit auf die vorliegende Studienpopulation wurde bereits zuvor eingegangen.</p> <p>Anhand dieser beiden Parameter PSA-Wert und Schmerz erfolgte eine Stratifizierung der Studienpopulation der COU-AA-302 in die folgenden zwei Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert (zum Randomisierungszeitpunkt) <math>\leq 114</math> ng/mL und gleichzeitig einem Baseli-</li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ne-BPI (Frage 3)-Score von 0 oder 1. Diese Gruppe beinhaltet Patienten, die sich in einem noch früheren Stadium des mCRPC befinden und anhand der verwendeten prognostischen Marker einer prognostisch günstigeren Gruppe angehören. Diese Patientengruppe wurde im Rahmen des Dossiers als Günstige-Prognose-Gruppe bezeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert &gt;114 ng/mL und/oder einem Baseline-BPI (Frage 3)-Score von 2 oder 3. Diese Gruppe beinhaltet Patienten, die sich in einem weiter fortgeschrittenen Verlauf des mCRPC befinden und anhand der verwendeten prognostischen Marker einer prognostisch ungünstigeren Gruppe angehören. Diese Patientengruppe wurde im Rahmen des Dossiers als Ungünstige-Prognose-Gruppe bezeichnet.</li> </ul> <p>4. Überprüfung der Übertragbarkeit und Umsetzung in den klinischen Alltag</p> <p>Ein weiterer Vorteil der Kombination der Parameter Baseline-PSA-Wert und Baseline-BPI (Frage 3)-Score ist die einfache Anwendung in der klinischen Praxis. Der PSA-Wert eines PCa-Patienten wird bereits heute in regelmäßigen Abständen gemessen, so dass mit der Erhebung dieses Wertes zur Risikostratifizierung kein zusätzlicher Aufwand verbunden wäre. Auch das Vorhandensein von</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schmerz wird routinemäßig von Patienten mit einem metastasierten PCa erfragt oder zum Teil bereits heute mittels visueller Analogskalen erfasst, da dieser Parameter sehr relevant für therapeutische Entscheidungen ist. Die Erfassung des Schmerzes erfolgte in der COU-AA-302 anhand der Frage 3 des BPI-SF und ist somit auch einfach zu ermitteln.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die von Janssen-Cilag dargestellten Kriterien zur Unterteilung der Zielpopulation in Subgruppen beruhen nicht auf einer ergebnisgesteuerten Festlegung, sondern wurden auf Basis objektiver Kriterien und zuverlässiger wissenschaftlicher Methoden ermittelt, um den Einsatz von Abirateronacetat zielgerichtet zu ermöglichen.</p> <p>Andere klinische Kriterien für eine Untereinteilung der COU-AA-302-Studienpopulation hinsichtlich Prognose und Therapieansprechen der Patienten wären nicht sinnvoll und zielgerichtet. Alle theoretisch alternativ oder zusätzlich zur angewandten Stratifizierung anwendbaren Kriterien wurden hinsichtlich statistischer Signifikanz, klinischer Relevanz und Aussagekraft überprüft und aufgrund dessen nicht abschließend als sinnvolle Stratifizierungsparameter in Betracht gezogen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48 Z. 13- 23	<p><b><u>Beleg auf Basis einer onkologischen Studie</u></b></p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist auf Basis der einzelnen Studie COU-AA-302 keine Ableitung von Belegen möglich, da die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, nicht erfüllt sind. In diesem Zusammenhang verweist das Institut auf Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts (IQWiG, 2011a).</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> In den IQWiG Methoden 4.0 vom 23.10.2011 (IQWiG, 2011a) wird gefordert, dass, wenn „aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden [soll], an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen“ seien. Dabei erläutert das IQWiG nicht die Anforderungen, sondern verweist auf das Dokument der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) CPMP/EWP/2330/99 „Points to consider in applications with 1. Meta-Analysis; 2. One pivotal study“ (European Medicines Agency, 2001). Die EMA macht deutlich, dass eine Phase-III-Studie prinzipiell eine Studie ist, die bereits vorhandene Ergebnisse validiert und bestätigt. Die EMA legt in diesem Papier die Voraussetzungen fest, die an eine Phase-III-Studie gestellt werden, damit diese Studie als alleinige Evidenz anerkannt werden kann. Alle in der CHMP Empfehlung genannten Anforderungen an eine pivotale Studie, Erfordernisse hinsichtlich Umfang der Studie, interner und externer</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie wird mit insgesamt 1088 Patienten (546 im Abirateron-Arm, 542 im Vergleichs-arm) als zu gering für einen „Beleg“ eingestuft.</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Validität, statistischer und klinischer Relevanz der beobachteten Effekte, Konsistenz des Effekts über Subgruppen hinweg sind durch die Studie COU-AA-302 erfüllt.</p> <p>Allerdings bezieht sich dieses Dokument nicht auf onkologische Wirkstoffe, sondern auf andere Indikationen, für die in der Regel zwei pivotale Studien verlangt werden, und ist somit für das vorliegende Dossier nicht relevant. Da die EMA im Regelfall bei onkologischen Arzneimitteln nur eine pivotale Studie verlangt, also auf die Vorlage einer zweiten Phase-III-Studie verzichtet und somit zu erkennen gibt, dass für diese Wirkstoffe die genannte Empfehlung nicht gültig ist, ist davon auszugehen, dass dies auch für die Vorgaben in den IQWiG-Methoden 4.0 gilt. Deshalb ist im vorliegenden Fall auf Basis der Ergebnisse der COU-AA-302 von einem Beleg für einen Zusatznutzen auszugehen.</p> <p>Die Zulassungsstudie COU-AA-302 zur Therapie von Abirateronacetat + P/P in dieser Indikation ist die wichtigste Datenbasis für den Nachweis des Zusatznutzens. Die Studie ist sowohl bezüglich der Gesamtzahl der Studienteilnehmer (n=1088) als auch der Anzahl der Patienten im Verum-Arm (n<sub>AA</sub>=546; n<sub>P</sub>=542) die größte randomisiert kontrollierte Studie, die bisher bei Patienten in dieser Indikation durchgeführt und ausgewertet wurde. Die COU-AA-302</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie ist hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien „Ib-randomisierte klinische Studie“ zuzuordnen (Ryan, 2012).</p> <p>In der Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateronacetat + P/P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie + P/P untersucht. In beiden Armen wurde bei mehr als 95% der Patienten die primäre ADT unter der Studientherapie fortgeführt. Die in der Zulassungsstudie eingesetzte Vergleichstherapie "Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT" stellt zum jetzigen Zeitpunkt den Standard in der Behandlung von Patienten im asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT dar, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (Wirth, 2011), und entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b) für diese Patientenpopulation. Außerdem wurde die Vergleichstherapie in enger Absprache mit den zuständigen Zulassungsbehörden festgelegt (European Medicines Agency, 2008; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2008). Die in der Studie untersuchten Endpunkte sind klinisch etabliert, patientenrelevant und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency, 2006) bzw. der Prostate Cancer Clinical trials Working Group (Scher, 2008) 1 und 2 zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim mCRPC.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zweite klinische Prüfung dieser Art wäre ethisch nicht vertretbar und würde auch nicht genehmigt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es besteht ein Beleg für den beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zu Abwartendem Vorgehen. Auf Basis der vorgelegten Daten ist für Abirateronacetat zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, durch die Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen ein Beleg abzuleiten.</p>	
S. 53. Z. 3-4	<p><b><u>Größe der Zielpopulation</u></b></p> <p>Das IQWiG errechnet die Größe der Zielpopulation (also alle Patienten, die der Indikationsstellung entsprechen: metastasiertes kastationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist) für das Jahr 2013 mit 28.800 bis 78.000 GKV-Versicherten. Das IQWiG schlägt zur Ermittlung der Größe der Zielpopulation im Gegensatz zu der von Janssen-Cilag angewendeten Methode vor,</p>	<p>Der G-BA legt die dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebene Spanne für die Patientenzahlen (12600 bis 15000 Patienten) sowie die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne (28800 bis 78000 Patienten für das Jahr 2013) zugrunde. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da für die Berechnung der</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zunächst den Anteil der Patienten mit Kastrationsresistenz (CRPC) zu bestimmen und anschließend den Anteil der Patienten mit Metastasierung. Das IQWiG nutzt dabei die im Dossier von Janssen-Cilag angegebenen Quellen zur Prävalenz des CRPC und die im Dossier gemachten Angaben zum Anteil der Patienten mit CRPC und Metastasierung, um seine Berechnungen durchzuführen.</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Die vom IQWiG hergeleitete Größe der Zielpopulation weicht deutlich von der von Janssen-Cilag im Dossier hergeleiteten Größe der Zielpopulation ab. Dort wird ein Wert von 15.342 Patienten (Jahr 2012) (Bereich: 14.257 – 16.428) angegeben. Dieser Wert ist aus Sicht von Janssen-Cilag nach wie vor plausibel und mit sonst in der Fachwelt kommunizierten Größenordnungen in Übereinstimmung. Er passt auch von der Größenordnung her zu den im Dossier zur ersten Indikation von Abirateronacetat (Indikation nach docetaxelhaltiger Chemotherapie: Nutzendossier 2011-10-01-D-023) vorgelegten und vom Gemeinsamen Bundesausschuss beschlossenen Patientenzahlen (6300 Patienten) in der Zielpopulation dieser Indikation (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a).</p> <p>Insofern erstaunen die vom IQWiG vorgelegten Patientenzahlen, da</p>	<p>Prävalenz auf Grundlage der Inzidenz eine zu kurze Überlebensdauer (im Median 14 Monate, Kirby et al. 2011) angenommen wird. Die Berechnung des IQWiG führt zu einer Überschätzung der Patientenzahl, da u.a. von einer deutlich höheren mittleren Überlebensdauer ausgegangen wird. Die Diskrepanzen zwischen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und denen des IQWiG sind vor allem auf unterschiedliche Annahmen hinsichtlich relevanter, aber nur ungenau verfügbarer epidemiologischer Maßzahlen zurückzuführen. Um der Unsicherheit der verfügbaren Daten Rechnung zu tragen, wird daher für die Zielpopulation von einer Spanne von 15000 bis 28800 Patienten ausgegangen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sie deutlich oberhalb dessen liegen, was Janssen-Cilag vorgelegt hat. Das gilt umso mehr als IQWiG diese Zahlen auf Basis der Quellen ableitet, die von Janssen-Cilag im Dossier genutzt worden sind.</p> <p>Insofern bedarf es einer genaueren Betrachtung der Sachlage an dieser Stelle. Dazu soll</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. der von Janssen-Cilag im Dossier verwendete Ansatz in der gebotenen Kürze nochmals dargestellt werden.</li> <li>2. der Ansatz des IQWiG nachvollzogen werden</li> <li>3. Diskrepanzen erklärt werden</li> <li>4. herausgearbeitet werden, ob es einen Zielpopulationsbereich gibt, der unter Auflösung, der in (3) ermittelten Diskrepanzen, ableitbar ist.</li> </ol> <p>Im Einzelnen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Berechnung der Zielpopulation, wie von Janssen-Cilag im Nutzendossier dargestellt.</li> </ol> <p>Relevant hierfür ist insbesondere die auf S. 46 Modul 3 des Nut-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zendossiers 2013-01-15-D-056 aufgeführte Tabelle 3-12. Ausgehend von der Prävalenz für das Jahr 2012 (717.231 Patienten) wird zuerst der Anteil der Patienten mit Metastasen identifiziert (7,2% = 51.829 Patienten; der Anteil war auf Basis von Kassendatenanalysen und Registern bestimmt worden) und davon der Anteil der Patienten mit Kastrationsresistenz ermittelt (52,3% = 27.076 Patienten). Von dieser Patientenpopulation werden dann noch die symptomatischen Patienten abgezogen (ca. 36%) und der Anteil der GKV-Versicherten (89%) berechnet. Die Zielpopulation besteht danach aus 15.342 Patienten (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 3, S. 46, Tabelle 3-12).</p> <p>Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC) anhand der Prävalenzen der Vorstadien für das Jahr 2012 (Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 3, S. 46, Tabelle 3-12)</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="271 544 562 587">Referenz/Quellen</th> <th data-bbox="568 544 853 587">Zielvariable</th> <th data-bbox="860 544 981 587">Mittel</th> <th data-bbox="987 544 1167 587">Bereich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 592 562 730">Robert Koch Institut (RKI) (2012) (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)</td> <td data-bbox="568 592 853 730">Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen PCa</td> <td data-bbox="860 592 981 730">67.193</td> <td data-bbox="987 592 1167 730">kein Bereich angegeben</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 735 562 842">Janssen-Cilag GmbH (2011) Pharmametrics GmbH (2012)</td> <td data-bbox="568 735 853 842">1. Prävalenz <b>PCa</b></td> <td data-bbox="860 735 981 842">717.231</td> <td data-bbox="987 735 1167 842">666.479 – 767.983</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 847 562 1145">Janssen-Cilag GmbH (2011) (6,8%) / GKV-Analyse (10.9%) (Sittig und Friedel, 2012) / ProstaWeb (6,2%) (Docxcellence GmbH, 2012) / SEER Datenbank, USA (6.3%) (Pharmametrics GmbH, 2012); / Hoschke et al. (2012) (5% - 6%)</td> <td data-bbox="568 847 853 1145"><i>Anteil von 1:</i> 2. Prävalenz <b>metastasiertes PCa</b> Anteil PCa-Patienten mit Metastasen</td> <td data-bbox="860 847 981 1145">7,2% 51.820</td> <td data-bbox="987 847 1167 1145">7,2% 48.153 – 55.487</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1150 562 1289">Heidenreich et al. (2012b) (48%) ProstaWeb (56,5%) (Docxcellence GmbH, 2012)</td> <td data-bbox="568 1150 853 1289"><i>Anteil von 2:</i> 3. Prävalenz <b>mCRPC</b> Anteil metastasierte PCa-Patienten mit CRPC</td> <td data-bbox="860 1150 981 1289">52,3% 27.076</td> <td data-bbox="987 1150 1167 1289">52,3% 25.160 – 28.992</td> </tr> </tbody> </table>	Referenz/Quellen	Zielvariable	Mittel	Bereich	Robert Koch Institut (RKI) (2012) (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)	Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen PCa	67.193	kein Bereich angegeben	Janssen-Cilag GmbH (2011) Pharmametrics GmbH (2012)	1. Prävalenz <b>PCa</b>	717.231	666.479 – 767.983	Janssen-Cilag GmbH (2011) (6,8%) / GKV-Analyse (10.9%) (Sittig und Friedel, 2012) / ProstaWeb (6,2%) (Docxcellence GmbH, 2012) / SEER Datenbank, USA (6.3%) (Pharmametrics GmbH, 2012); / Hoschke et al. (2012) (5% - 6%)	<i>Anteil von 1:</i> 2. Prävalenz <b>metastasiertes PCa</b> Anteil PCa-Patienten mit Metastasen	7,2% 51.820	7,2% 48.153 – 55.487	Heidenreich et al. (2012b) (48%) ProstaWeb (56,5%) (Docxcellence GmbH, 2012)	<i>Anteil von 2:</i> 3. Prävalenz <b>mCRPC</b> Anteil metastasierte PCa-Patienten mit CRPC	52,3% 27.076	52,3% 25.160 – 28.992				
Referenz/Quellen	Zielvariable	Mittel	Bereich																						
Robert Koch Institut (RKI) (2012) (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)	Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen PCa	67.193	kein Bereich angegeben																						
Janssen-Cilag GmbH (2011) Pharmametrics GmbH (2012)	1. Prävalenz <b>PCa</b>	717.231	666.479 – 767.983																						
Janssen-Cilag GmbH (2011) (6,8%) / GKV-Analyse (10.9%) (Sittig und Friedel, 2012) / ProstaWeb (6,2%) (Docxcellence GmbH, 2012) / SEER Datenbank, USA (6.3%) (Pharmametrics GmbH, 2012); / Hoschke et al. (2012) (5% - 6%)	<i>Anteil von 1:</i> 2. Prävalenz <b>metastasiertes PCa</b> Anteil PCa-Patienten mit Metastasen	7,2% 51.820	7,2% 48.153 – 55.487																						
Heidenreich et al. (2012b) (48%) ProstaWeb (56,5%) (Docxcellence GmbH, 2012)	<i>Anteil von 2:</i> 3. Prävalenz <b>mCRPC</b> Anteil metastasierte PCa-Patienten mit CRPC	52,3% 27.076	52,3% 25.160 – 28.992																						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Heidenreich et al. (2012b) (43%) Inoue et al. (2009) (55%) ProstaWeb (93%) (Docxcellence GmbH, 2012) GKV Analyse (65%) (Sittig und Friedel, 2012)</p>	<p><i>Anteil von 3:</i> 4. Prävalenz asymptomatisch oder mild symptomatischem mCRPC (Geschätzte Zielpopulation)</p>	<p>64% 17.238</p>	<p>64% 16.019 – 18.458</p>
		<b>Davon GKV (89%)</b>	<b>15.342</b>	<b>14.257 – 16.428</b>
<p>ICD: International Classification of Diseases</p>				
<p>2. Ansatz des IQWiG zur Ermittlung der Zielpopulation</p> <p>IQWiG hält den Ansatz von Janssen-Cilag für „im Grunde angemessen“ (S. 52) und den daraus abgeleiteten Anteil von Patienten an allen Patienten mit PCa für „auf den ersten Blick plausibel“ (S. 52).</p> <p>Nichtsdestotrotz prüft IQWiG die Größe der Zielpopulation, indem es die ersten beiden Analyseschritte umdreht und auf Basis der im Nutzendossier enthaltenen Quellen eine weitere Herleitung der Zielpopulation vornimmt. IQWiG legt die Prävalenz aus dem Jahr 2013 zugrunde (713.133-814.637) und ermittelt erst die Patienten,</p>				



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>die in dieser Population als kastrationsresistent gelten können (10-20% (Kirby, 2011)) und dann daraus die Patienten, die metastasiert sind (71-84% (Cabrera, 2010; Inoue, 2009)) während Janssen-Cilag wie oben beschrieben zunächst die Patientenzahlen ermittelt hat, die metastasiert sind und daraus den Anteil der auch kastrationsresistent ist.</p> <p>Der IQWiG-Ansatz kommt zu folgenden Ergebnissen:</p> <p>Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit asymptomatischem oder mildsymptomatischem mCRPC) anhand der Prävalenzen das Jahr 2013 durch das IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="277 975 1153 1382"> <thead> <tr> <th>Zielvariable</th> <th>Bereich</th> <th>Referenz/Quellen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Prävalenz <b>PCa 2013</b></td> <td>713.133 – 814.637</td> <td>Nutzendossier 2011-10-01-D-023 / (Pharmametrics, 2012)</td> </tr> <tr> <td><i>Anteil von 1.:</i> 2. Anteil mit <b>mCRPC</b>  PCa-Patienten ohne Fernmetastasen</td> <td>7% - 17% 49.919 – 138.488</td> <td>(Kirby, 2011) (10 – 20% CRPC) (Cabrera, 2010) (71% M1 bei CRPC) (Inoue, 2009) (84% M1 bei CRPC)  7% (10% x 71%); 17% (20% x 84%)</td> </tr> </tbody> </table>	Zielvariable	Bereich	Referenz/Quellen	1. Prävalenz <b>PCa 2013</b>	713.133 – 814.637	Nutzendossier 2011-10-01-D-023 / (Pharmametrics, 2012)	<i>Anteil von 1.:</i> 2. Anteil mit <b>mCRPC</b>  PCa-Patienten ohne Fernmetastasen	7% - 17% 49.919 – 138.488	(Kirby, 2011) (10 – 20% CRPC) (Cabrera, 2010) (71% M1 bei CRPC) (Inoue, 2009) (84% M1 bei CRPC)  7% (10% x 71%); 17% (20% x 84%)	
Zielvariable	Bereich	Referenz/Quellen									
1. Prävalenz <b>PCa 2013</b>	713.133 – 814.637	Nutzendossier 2011-10-01-D-023 / (Pharmametrics, 2012)									
<i>Anteil von 1.:</i> 2. Anteil mit <b>mCRPC</b>  PCa-Patienten ohne Fernmetastasen	7% - 17% 49.919 – 138.488	(Kirby, 2011) (10 – 20% CRPC) (Cabrera, 2010) (71% M1 bei CRPC) (Inoue, 2009) (84% M1 bei CRPC)  7% (10% x 71%); 17% (20% x 84%)									

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anteil von 2.: 3. Prävalenz asymptomatisch oder mild symptomatisches mCRPC (Geschätzte Zielpopulation)</p>	<p>64% 31.948 – 88.632</p>	<p>Heidenreich et al. (2012b) (43%) ProstaWeb (93%) (Docxcellence GmbH, 2012) Inoue et al. (2009) (55%) GKV Analyse (65%) (Sittig und Friedel, 2012)</p>
	<p><b>Davon GKV (89%)</b>      <b>28.434 – 78.883</b></p> <p>Das IQWiG spricht von 28.800 bis 78.000 Patienten, und es ist davon auszugehen, dass der Unterschied auf Rundungsfehlern beruht. Alle Quellen wurden dem Dossier von Janssen-Cilag entnommen; es ist zu beachten, dass nicht alle genannten Quellen bei der Analyse von Janssen-Cilag eine Rolle gespielt haben.</p> <p>3. Erläuterung potentieller Diskrepanzen</p> <p>Als potentielle Diskrepanzen, die den Unterschied zwischen der IQWiG-Analyse und der Analyse von Janssen-Cilag erklären können, kommen in Frage:</p>		

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li><b>a)</b> Ableitung des Anteils der Patienten, die kastrationsresistent sind</li><li><b>b)</b> Definition, welche Patienten tatsächlich metastasiert sind</li></ul> <p>Im Einzelnen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li><b>a)</b> Ableitung des Anteils der Patienten, die kastrationsresistent sind</li></ul> <p>Entscheidend für die Diskrepanz der Ergebnisse der Größe der Patientenpopulation ist, wie das IQWiG die Zahl der kastrationsresistenten Patienten im ersten Schritt ableitet. Das IQWiG verwendet dafür die im Nutzendossier von Janssen-Cilag zur Prävalenz des CRPC gemachten Angaben (es handelt sich hier um Nutzendossier 2013-01-15-D-056, Modul 3, S. 43, Tabelle 3-8).</p> <p>Diese Angaben wurden von Janssen-Cilag nicht für die Herleitung der Zielpopulation verwendet und nur zur Vollständigkeit mit aufgeführt. In den 3 zitierten Studien zur Prävalenz des CRPC wurde ermittelt, wie viele Patienten mit PCa in einem bestimmten Zeitraum ein CRPC entwickeln (Akaza, 2012; Hirst, 2012; Kirby, 2011).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie oben gezeigt, hat IQWiG für den Anteil der kastrationsresistenten Patienten an allen PCa-Patienten den Wertebereich 10-20% zugrundegelegt. Dieser entstammt einer der 3 von Janssen-Cilag in der Tabelle 3-8 des Dossiers gelieferten Studien, nämlich der Studie von Kirby et al. Die Studie von Kirby et al. ist eine Metaanalyse (insofern hat sie im Vergleich zu den beiden anderen Studien, die keine Metaanalysen sind, die höchste Relevanz), die zu dem Schluss kommt, dass 10–20% der PCa Patienten innerhalb von 5 Jahren ein CRPC entwickeln (Kirby, 2011). Auch wenn die Autoren der Metaanalyse hier von der 5-Jahres-Prävalenz sprechen, was dann auch so von Janssen-Cilag im Nutzendossier als Prävalenz des CRPC übernommen wurde, so handelt es sich hierbei dennoch um die Inzidenz des CRPC in einem Zeitraum von 5 Jahren. Insofern hat IQWiG möglicherweise aufgrund einer ungenauen Bezeichnung dieser Zahl durch Janssen-Cilag diese als Prävalenz weitergenutzt, obwohl es sich eigentlich um eine 5-Jahres-Inzidenz handelt.</p> <p>Die Autoren der Originalpublikationen, die der Metanalyse zugrunde liegen, sprechen dementsprechend auch nicht von der Prävalenz. Wenn entsprechend der Metaanalyse 10–20% der beobachteten PCa-Patienten innerhalb von 5 Jahren ein CRPC entwi-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ckelten, dann ist davon auszugehen, dass 2–4% der beobachteten PCa-Patienten innerhalb eines Jahres ein CRPC entwickelt hatten.</p> <p>Die beiden weiteren von Janssen-Cilag im Dossier aufgeführten Publikationen zur Prävalenz des CRPC stammen von Hirst et al und Akaza et al. (Akaza, 2012; Hirst, 2012). Hirst et al. berichten, dass in einem Pool von PCa-Patienten, bei denen 21% der Patienten bereits Metastasen aufwiesen, insgesamt 28% der Patienten in einem Zeitraum von 10 Jahren ein CRPC entwickelten. Es ist davon auszugehen, dass somit 2,8% der Patienten innerhalb eines Jahres ein CRPC entwickelt hatten. Akaza et al berichten von 12% CRPC Patienten unter allen PCA Patienten, die durchschnittlich innerhalb eines Monats einen Arzt aufgesucht hatten. Es handelt sich somit um eine 1-Monats-Prävalenz einer hoch selektierten Patientenpopulation, da sie auf Grund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums früher und häufiger einen Arzt aufsuchen, als Patienten die noch hormonsensitiv sind.</p> <p>In der Metaanalyse von Kirby et al. betrug das durchschnittliche gewichtete mediane Überleben aus den 5 ausgewerteten Studien der CRPC-Patienten 14 Monate (9–30 Monate) (Kirby, 2011). Bei dieser kurzen medianen Überlebenszeit dürfte sich innerhalb eines</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahres kaum ein Pool an Patienten mit CRPC und erst Recht kein Pool von Patienten mit asymptomatischem/mild-symptomatischen CRPC aufbauen. In so einem Fall ist die Prävalenz gleich der Inzidenz pro Jahr.</p> <p>D. h. also für die tatsächliche auf ein Jahr bezogene Prävalenz der kastrationsresistenten Patienten hätte nicht der Wertebereich von 10-20% genutzt werden dürfen. Für die erneute Herleitung der Zielpopulation nach der Methode des IQWiG wurde die Inzidenz des CRPC in Höhe von 2-4% verwendet, die aus der Metaanalyse von Kirby et al. und aus der Arbeit von Hirst et al. abgeleitet wurde (Hirst, 2012; Kirby, 2011).</p> <p><b>b) Definition von Metastasen</b></p> <p>Die potentielle Diskrepanz der unterschiedlichen Ergebnisse von Janssen-Cilag und dem IQWiG kann außerdem auf dem Ausschluss bzw. dem Einschluss der regionären Lymphknotenmetastasen beruhen (IQWiG verweist selber auf diesen Punkt). Die vorgelegten Angaben zur Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms im Nutzendossier (insbesondere der Wert von 7,2%, der in der Tabelle weiter oben benutzt wurde) beruhen auf unterschiedli-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chen Datenquellen.</p> <p>In diesen Datenquellen waren die Aufgreifkriterien für das mCRPC unterschiedlich definiert. In den Daten der Krankenkassen (SGH Consulting, 2012; Sittig, 2012) diente die ICD-10 Kodierung und in den Registerdaten (Docxcellence, 2012; Hoschke, 2012; OnkoDataMed, 2011) die TMN Klassifizierung als Aufgreifkriterium. Dadurch waren Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen in den Krankenkassenanalysen tendenziell ein- und in den Registerdatenanalysen tendenziell ausgeschlossen.</p> <p>In den Analysen der Krankenkassendaten (SGH Consulting, 2012; Sittig, 2012) wurden Patienten mit Prostatakarzinom anhand der ICD-10 Diagnose C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) und eine Metastasierung bei diesen Patienten anhand der ICD-10 C77 (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten), C78 (Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane) und C79 (Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen) identifiziert.</p> <p>In der aktuellen Auswertung von Team Gesundheit GmbH (Sittig,</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p>2013) konnten so unter den 16.092 Patienten mit Prostatakarzinom 1.764 Patienten mit Metastasen identifiziert werden, was einem Anteil von 10,96% bei Patienten mit Prostatakarzinom ausmacht. Unter diesen 1.764 Patienten waren auch 29 Patienten mit einer ausschließlichen ICD-10 C77.5 Diagnose (Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten).</p> <p>Die folgende Tabelle enthält die analysierten Datenbanken zusätzlich mit der Angabe, wie hoch der Anteil der Patienten mit (M1 + N1) und ohne regionäre Lymphknotenmetastasen (M1) war.</p> <p>Anteil metastasierter PCa-Patienten in der PCa-Patienten Population</p> <table border="1" data-bbox="273 1104 1151 1377"> <thead> <tr> <th>Quelle</th> <th>N PCa</th> <th>Rate M1</th> <th>Rate M1 oder N1</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(Decision Resources, 2011)</td> <td>458.764</td> <td>k. A.</td> <td>9,6%</td> </tr> <tr> <td>(SGH Consulting, 2012)</td> <td>497.287</td> <td>k. A.</td> <td>7,7%</td> </tr> <tr> <td>(Team Gesundheit, 2011)</td> <td>513.482</td> <td>k. A.</td> <td>4,8%</td> </tr> <tr> <td>(OnkoDataMed, 2011)</td> <td>14.949</td> <td>5,3%</td> <td>k. A.</td> </tr> <tr> <td>(Docxcellence, 2012)</td> <td>5.677</td> <td>6,2%</td> <td>k. A.</td> </tr> <tr> <td>(Hoschke, 2012)</td> <td>195.281</td> <td>5% - 6%</td> <td>12%</td> </tr> </tbody> </table>	Quelle	N PCa	Rate M1	Rate M1 oder N1	(Decision Resources, 2011)	458.764	k. A.	9,6%	(SGH Consulting, 2012)	497.287	k. A.	7,7%	(Team Gesundheit, 2011)	513.482	k. A.	4,8%	(OnkoDataMed, 2011)	14.949	5,3%	k. A.	(Docxcellence, 2012)	5.677	6,2%	k. A.	(Hoschke, 2012)	195.281	5% - 6%	12%	
Quelle	N PCa	Rate M1	Rate M1 oder N1																											
(Decision Resources, 2011)	458.764	k. A.	9,6%																											
(SGH Consulting, 2012)	497.287	k. A.	7,7%																											
(Team Gesundheit, 2011)	513.482	k. A.	4,8%																											
(OnkoDataMed, 2011)	14.949	5,3%	k. A.																											
(Docxcellence, 2012)	5.677	6,2%	k. A.																											
(Hoschke, 2012)	195.281	5% - 6%	12%																											



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>			
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			
	KoQK und ADT	PCa-Patienten Registerdaten		
	(Sittig, 2013)	16,810 PCa-Patienten	10,8%	10,9%
	<b>Mittelwert*</b>		<b>6,95% (5,3– 10,8%)</b>	<b>9,0% (4,8– 12,0%)</b>
	<p>*Die im Dossier gemachten Angaben zur Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms aus der Seer-Datenbank in Höhe von 6,3% bezogen sich auf das Prostatakarzinom Stadium IV. In diesem Stadium können die Patienten noch negativ für Metastasen sein (T4, M0, N0). Diese Daten wurden deshalb nicht in der Tabelle aufgeführt.</p> <p>Man sieht hier, dass unter Zugrundelegung der Datenquellen, die sich tendenziell nur auf M1 beziehen von einem Metastasierungsanteil von 6,95% auszugehen ist, während bei tendenziellem Einschluss auch von regionären Lymphknotenmetastasen ein Wert von 9,0% anzunehmen ist. Die Janssen-Cilag-Berechnung ist auf Basis eines Wertes von 7,2% zustande gekommen. Eine Abweichung bis hin zu einem Wert von 9,0% ist allerdings zu gering, um</p>			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein Ansteigen der Zielpopulation auf bis zu 78800 Patienten zu erklären (s.u.).</p> <p><u>Schlussfolgerung:</u> Es gibt offensichtliche Diskrepanzen, was die verwendeten Werte angeht zwischen der Analyse von Janssen-Cilag und der IQWiG-Analyse. Insbesondere relevant ist die Nutzung der in der Arbeit von Kirby et al. gelieferten Werte als Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (wohl aufgrund einer ungenauen Angabe zu diesem im Nutzendossier von Janssen-Cilag nur ergänzend gelieferten und nicht weiter verwendeten Wert). Tatsächlich handelt es sich aber nicht um ein Prävalenz, sondern eine 5-Jahres-Inzidenz. Die daraus errechnete Jahres-Prävalenz muss auf 2-4% korrigiert werden.</p> <p>4. Auflösung der Diskrepanzen</p> <p>Unter Berücksichtigung der Inzidenz des CRPC (2-4%) muss die Herleitung der Zielpopulation nach der Vorgehensweise des IQWiG deshalb wie folgt vorgenommen werden:</p> <p>Aus dem prävalenten Pool der Patienten mit Prostatakarzinom, die</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<p>noch keine Fernmetastasierung ausweisen, werden jährlich auf Basis von Kirby et al 2-4% der Patienten inzident für ein CRPC. Von diesen Patienten haben bei Diagnosestellung des CRPC 71-84% Metastasen (Cabrera, 2010; Inoue, 2009).</p> <p>Janssen-Cilag geht davon aus, dass bei Diagnosestellung des CRPC 100% der Patienten noch asymptomatisch oder nur mildsymptomatisch sind. Diese Patienten fallen bei Diagnosestellung in die Zielpopulation von Abirateronacetat. Ein prävalenter Pool existiert nicht. Verwendet man nun den IQWiG-Ansatz zur Ableitung der Patientenzahlen unter Auflösung der oben genannten Diskrepanzen, so ergibt sich folgende Rechnung:</p> <p>Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit asymptomatischem oder mildsymptomatischem mCRPC) anhand der Prävalenzen der Vorstadien und anhand der Inzidenz für das CRPC für das Jahr 2012</p> <table border="1" data-bbox="271 1161 1151 1366"> <thead> <tr> <th>Zielvariable</th> <th>Mittel</th> <th>Bereich</th> <th>Referenz/Quellen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen Prostatakarzinom</td> <td>67.193</td> <td>67.193</td> <td>RKI, 2000 – 2008; (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)</td> </tr> </tbody> </table>	Zielvariable	Mittel	Bereich	Referenz/Quellen	Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen Prostatakarzinom	67.193	67.193	RKI, 2000 – 2008; (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)	
Zielvariable	Mittel	Bereich	Referenz/Quellen							
Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen Prostatakarzinom	67.193	67.193	RKI, 2000 – 2008; (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)							

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="271 544 544 576">(PCa)</td> <td data-bbox="551 544 712 576"></td> <td data-bbox="719 544 869 576"></td> <td data-bbox="875 544 1160 576"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 580 544 676">1. Prävalenz <b>PCa</b></td> <td data-bbox="551 580 712 676">717.231</td> <td data-bbox="719 580 869 676">666.479 – 767.983</td> <td data-bbox="875 580 1160 676">Dossier 2011-10-01-D-023 / Pharmametrics</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 681 544 986"> <i>Anteil von 1:</i>            2. Anteil PCa ohne <b>mPC</b>            Anteil PCa-Patienten ohne Metastasen         </td> <td data-bbox="551 681 712 986">93% 667.025</td> <td data-bbox="719 681 869 986">93% 619.825 – 662.621</td> <td data-bbox="875 681 1160 986">Dossier 2011-10-01-D-023 (6,8%)/ GKV-Analyse, 2012 (10,9%)/ Prosta-Web (6,2%), 2012 / SEER Datenbank, USA, 2011 (6,3%); 2010/(Hoschke et al., 2010 [5% - 6%])</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 991 544 1295"> <i>Anteil von 2:</i>            3. Inzidenz pro Jahr <b>CRPC</b>            (asymptomatisch oder mild symptomatischem)            Anteil PC Patienten mit CRPC in 2012         </td> <td data-bbox="551 991 712 1295">3% 20.011</td> <td data-bbox="719 991 869 1295">2% - 4% 12.396 – 26.505</td> <td data-bbox="875 991 1160 1295">(Kirby et al., 2011) [2 - 4%/a])</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 1300 544 1393">           Anteil von 3:            4. Prävalenz mCRPC bei Diag-         </td> <td data-bbox="551 1300 712 1393">77,5% 15.508</td> <td data-bbox="719 1300 869 1393">71% - 84% 14.208 –</td> <td data-bbox="875 1300 1160 1393">(Cabrera et al., 2010) [71%] (Inoue et al., 2009)</td> </tr> </table>			(PCa)				1. Prävalenz <b>PCa</b>	717.231	666.479 – 767.983	Dossier 2011-10-01-D-023 / Pharmametrics	<i>Anteil von 1:</i> 2. Anteil PCa ohne <b>mPC</b> Anteil PCa-Patienten ohne Metastasen	93% 667.025	93% 619.825 – 662.621	Dossier 2011-10-01-D-023 (6,8%)/ GKV-Analyse, 2012 (10,9%)/ Prosta-Web (6,2%), 2012 / SEER Datenbank, USA, 2011 (6,3%); 2010/(Hoschke et al., 2010 [5% - 6%])	<i>Anteil von 2:</i> 3. Inzidenz pro Jahr <b>CRPC</b> (asymptomatisch oder mild symptomatischem) Anteil PC Patienten mit CRPC in 2012	3% 20.011	2% - 4% 12.396 – 26.505	(Kirby et al., 2011) [2 - 4%/a])	Anteil von 3: 4. Prävalenz mCRPC bei Diag-	77,5% 15.508	71% - 84% 14.208 –	(Cabrera et al., 2010) [71%] (Inoue et al., 2009)	
(PCa)																								
1. Prävalenz <b>PCa</b>	717.231	666.479 – 767.983	Dossier 2011-10-01-D-023 / Pharmametrics																					
<i>Anteil von 1:</i> 2. Anteil PCa ohne <b>mPC</b> Anteil PCa-Patienten ohne Metastasen	93% 667.025	93% 619.825 – 662.621	Dossier 2011-10-01-D-023 (6,8%)/ GKV-Analyse, 2012 (10,9%)/ Prosta-Web (6,2%), 2012 / SEER Datenbank, USA, 2011 (6,3%); 2010/(Hoschke et al., 2010 [5% - 6%])																					
<i>Anteil von 2:</i> 3. Inzidenz pro Jahr <b>CRPC</b> (asymptomatisch oder mild symptomatischem) Anteil PC Patienten mit CRPC in 2012	3% 20.011	2% - 4% 12.396 – 26.505	(Kirby et al., 2011) [2 - 4%/a])																					
Anteil von 3: 4. Prävalenz mCRPC bei Diag-	77,5% 15.508	71% - 84% 14.208 –	(Cabrera et al., 2010) [71%] (Inoue et al., 2009)																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="280 544 1151 715"> <tr> <td>nose CRPC (Geschätzte Ziel- population)</td> <td></td> <td>16.809</td> <td>[84 %]</td> </tr> <tr> <td><b>Davon GKV (89%)</b></td> <td><b>13.802</b></td> <td><b>12.645 – 14.960</b></td> <td></td> </tr> </table> <p>Die mittlere Anzahl Patienten in der Zielpopulation in Höhe von 13.802 liegt nahe bei der von Janssen-Cilag ermittelten Zahl von 15.342 und bestätigt damit die Größenordnung.</p> <p>Unter der Annahme, dass Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen in die Zielpopulation fallen und somit für die oben vorgenommene Herleitung der Zielpopulation nicht mehr in Frage kommen, da sie nicht mehr für ein CRPC inzident werden können, verringert sich die Zielpopulation auf 13.506 für das Jahr 2012. Diese Sensitivitätsanalyse zeigt, dass ein Einschluss der Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen kaum einen Einfluss auf die Höhe der Zielpopulation hat.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter Zugrundelegung der Berechnung des IQWiG ist die Patientenpopulation mit 12.600 – 15.000 anzugeben. Der vom IQWiG ermittelte Zielpopulationsbereich von 28.800 bis 78.000 Patienten beruht auf missverstandenen Annahmen. Die beiden Rechenwege von Janssen-Cilag und IQWiG kommen unter Auflösung der Dis-</p>			nose CRPC (Geschätzte Ziel- population)		16.809	[84 %]	<b>Davon GKV (89%)</b>	<b>13.802</b>	<b>12.645 – 14.960</b>		
nose CRPC (Geschätzte Ziel- population)		16.809	[84 %]									
<b>Davon GKV (89%)</b>	<b>13.802</b>	<b>12.645 – 14.960</b>										

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>krepanzen zu mittleren Werten von 13.768 und 15.342 Patienten. Unter Zugrundelegung des IQWiG-Ansatzes sollte der Bereich dann auf 12.600 – 15.000 gesetzt werden.</p>	
S. 54	<p><b><u>Berechnung der Kosten der Arzneimittel</u></b></p> <p><i>Das IQWiG schlägt für die Therapie mit Leuprorelin und Triptorelin jeweils den Einsatz eines wirtschaftlicheren Depotpräparates über sechs Monate vor.</i></p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> An der Auswahl der dreimonatlichen Gabe von Leuprorelin hält Janssen-Cilag fest. Die Behandlungsrealität zeigt, dass – sowohl in der Therapie mit Abirateronacetat als auch in der ZVT – am häufigsten 3-Monatsdepots gegeben werden:</p> <p>Der Einsatz von 3-Monatsdepots ermöglicht eine kurzfristige und flexible Reaktion des Arztes auf einen möglichen Erkrankungsprogress des mCRPC-Patienten unter der ADT, wenn der Patient mindestens quartalsweise zur Kontrolle seines Krankheitsverlaufs erscheint.</p> <p>Der Einsatz von 6-Monatsdepots kann für Patienten mit einem noch</p>	<p>Die Darstellung der Kosten für den Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a erfolgt auf der Grundlage folgender rechnerischer Annahmen.</p> <p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>Für die Berechnung der Therapiekosten wird im vorliegenden Beschluss für die konventionellen Androgendepression sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem LHRH-Analogon angenommen und auf die Darstellung der Kosten für die GnRH-Antagonisten verzichtet. Wirtschaftlichste Therapie ist die einmal jährliche Applikation von Histrelin als subkutanen Depot-Implantat (Vantas® 50 mg Implantat).</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hormonsensitiven und nicht kastrationsresistentem PCa erfolgen oder seltener auch bei Patienten mit mCRPC, die bereits einen längerfristigen stabilen Krankheitsverlauf unter der Substanz gezeigt haben (Ipsen, 2011).</p> <p>Das zeigen auch die tatsächlichen Verordnungszahlen (Janssen-Cilag, 2013a):</p> <p><b>Leuprorelin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-Monatsdepot Leuprorelin: (Eligard® 45mg PZN 1913530): 1,16% der Leuprorelin-Verordnungen</li> <li>• 3-Monatsdepot Leuprorelin: (Trenantone® PZN 1772526): 9,53% der Leuprorelin-Verordnungen</li> <li>• Meistverordnete PZN: Trenantone® PZN 1770935, 3-Monatsdepot, 1St: 37,86% der Leuprorelin-Verordnungen</li> </ul> <p>Auch bei Triptorelin kann die dreimonatliche Gabe erfolgen.</p> <p><b>Triptorelin</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-Monatsdepot Triptorelin: (Pamorelin® 45mg PZN 1913530): 3,41% der Triptorelin-Verordnungen</li> <li>• Monatsdepot Triptorelin: (Trenantone® PZN 1772526): 1,04%</li> <li>• Meistverordnete PZN: 3-Monatsdepot Pamorelin® 1 St, N1, PZN 2899269, 58,71%.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53	<p>Die Kosten von 3-Monatsdepots bilden die realistischen Kosten für die GKV pro Patient ab. Diese Kosten fallen in beiden Vergleichstherapien gleichsam an.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Sowohl für Leuprorelin, als auch Triptorelin ist das 3-Monatsdepot zur Behandlung des mCRPC die relevante Packungsgröße.</p>	
	<p>Das IQWiG vermisst die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die unter der Therapie von Abirateronacetat notwendigen Kontrollen von Alaninaminotransferasen und Aspartataminotransferasen sowie Kalium.</p> <p><u>Stellungnahme von Janssen-Cilag:</u> Zusätzliche notwendige GKV-Kosten fallen in beiden Vergleichstherapien gleichsam an und stellen keinen regelhaften Unterschied dar.</p> <p>Der mCRPC-Patient erscheint in der Regel monatlich bzw. quartalsweise bei seinem behandelnden Arzt, der als Kontrolle des Krankheitsverlaufs, d.h. zur Kontrolle der Nebenwirkungen und der Beurteilung des Tumorprogresses, jeweils Laborleistungen veranlasst. In der Regel wird ein Blutbild gemacht und zusätzlich ein Routinelabor mit Transaminasenbestimmung sowie die Bestimmung des PSA-Wertes und gelegentlich eine Bestimmung der Testosteronwerte. Diese Kontrolle des Krankheitsverlaufs erfolgt unab-</p>	<p>Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Prostatakarzinom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ergeben sich für Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaft Unter-</p>



Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hängig von der Therapie mit Abirateronacetat oder im Rahmen der ZVT, da die Kontrolle des Routinelabors in der Regel nicht nur zur Erfassung von Auswirkungen des Medikamentes erfolgt, sondern überwiegend, um anhand der Laborparameter frühzeitig Hinweise auf eine Veränderung im Krankheitsverlaufes zu erhalten (z.B. durch Veränderungen der Leberwerte infolge von Lebermetastasen, Veränderungen der Nierenwerte infolge einer tumorbedingten Stauung der Nieren, Veränderungen der Alkalischen Phosphatase infolge einer zunehmenden Knochenmetastasierung usw.).</p> <p>Bei Annahme der notwendigerweise anzugebenden zusätzlichen Kosten für die GKV wäre für beide Vergleichstherapien zu ergänzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrolle der Alaninaminotransferasen (Ziffer 32070 EBM, GPT, 0,25 € je Untersuchung): Kontrolle vor Beginn, dann über drei Monate zweiwöchentlich und sodann monatlich: 16 Untersuchungen pro Jahr à 0,25 € = 4,00 €</li> <li>• Kontrolle der Aspartataminotransferasen (Ziffer 32069 EBM, GPT, 0,25 € je Untersuchung): Kontrolle vor Beginn, dann über drei Monate zweiwöchentlich und sodann monatlich: 16 Untersuchungen pro Jahr à 0,25 € = 4,00 €</li> <li>• Kontrolle Kalium (Ziffer 32081 EBM, 0,25 € je Untersuchung): Kontrolle monatlich: 12 Untersuchungen pro Jahr à 0,25 € = 3,00 €</li> </ul>	<p>schiede, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Prostatakarzinom-Behandlung hinausgehen. Die Darstellung von Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entfällt somit.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtkosten pro Jahr pro Patient: 11,00 €.</li> </ul> <p>Die Fachinformation für Abirateronacetat gibt vor: „Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Blutdruck, Serumkalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert werden.“ (Janssen-Cilag, 2013b). Konsequenterweise müssten ebenfalls ergänzend die Grundpauschalen der Fachärzte für Urologie sowie Internisten mit Schwerpunkt Onkologie zugrunde gelegt werden, um die Kontrolle des Blutdrucks und der Flüssigkeitsretention abbilden zu können. Diese Leistungen stellen jedoch ebenso wenig einen regelhaften Unterschied der Therapie mit Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. (Mathias, 2011)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es werden keine weiteren notwendigen GKV-Kosten berücksichtigt. Die zusätzlichen notwendigen GKV-Kosten in Höhe von 11 € pro Jahr pro Patient werden in beiden Vergleichstherapien erforderlich und machen keinen regelhaften Unterschied aus.</p>	

## Referenzliste

Akaza H, Carroll P, Cooperberg MR, Hinotsu S. Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: advancing the global understanding of prostate cancer and its management. *Japanese journal of clinical oncology* 2012; 2012/01/06: 226-236.

Armstrong AJ, Eisenberger MA, Halabi S, Oudard S, Nanus DM, Petrylak DP et al. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61(3): 549-559.

Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2007; 2007/11/03: 6396-6403.

Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *European journal of cancer* 2010; 2009/12/17: 517-525.

Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 2008/01/10: 242-245.

Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LR, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer* 2003; 89(6): 1022-1027.

Cabrera C, Hirst C, Hayflinger C, Koo L. Co-morbidity among hormone resistant prostate cancer patients in the US. In: *Abstracts of the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management*. August 19-22, 2010. Brighton, United Kingdom. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2010; 2010/12/22: S261

Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian journal of andrology* 2012; 2012/01/11: 226-231.

Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009; 2008/07/24: 124-129.

Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology* 2011; 2010/04/21: 127-137.

Conill C, Verger E, Salamero M. Performance status assessment in cancer patients. *Cancer* 1990; 65(8): 1864-1866.

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

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Associa-

tion of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008; 29(19): 2388-2442.

Docxcellence G. REPORT ProstaWeb-Datenbank-Abfrage zu Patienten mit asymptomatischem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). 2012

Doyle-Lindrud S. Managing side effects of the novel taxane cabazitaxel in castrate-resistant prostate cancer. Clinical journal of oncology nursing 2012; 2012/05/30: 286-291.

Eisenberger M, Garrett-Mayer E, Ou Yang Y, de Wit R, Tannock I, Armstrong AJ. A multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). 2007; 25 (18S ASCO Annual Meeting Proceedings): 5058

Ervik B, Asplund K. Dealing with a troublesome body: a qualitative interview study of men's experiences living with prostate cancer treated with endocrine therapy. European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society 2012; 2011/05/10: 103-108.

European Medicines Agency. Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study. European Medicines Agency 2001 [Zugriff am 12.01.2012]. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50003657.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003657.pdf).

European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2). 2006

European Medicines Agency. Follow-up scientific advice - Abiraterone acetate (CB7630) (20 Nov 2008). 2008

Gater A, betz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. Health Qual Life Outcomes 2011; 9: 88

Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat Vom 29. März 2012. G-BA 2012a

Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß -§ 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-043, Abirateronacetat Behandlung des Prostatakarzinoms. 2012b

Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD et al. Guidelines on Prostate Cancer. Uroweb 2013. European Association of Urology (Hrsg). 2013 [Zugriff am 04.05.2013].

Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. Cancer epidemiology 2012; 2012/08/23: e349-e353.

Hoschke B, Kindt B, Tillack A, Schicke B. Update Epidemiologie Prostatakarzinom in Deutschland. 2012

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Founda-

tion/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119(14): e391-e479.

Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, Nakamura E, Nishiyama H et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 2009/04/28: 1104-1109.

Ipsen P. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Pamorelin LA 22,5 mg (Stand: Oktober 2011). 2011

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

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

Janssen Research & Development. Messwiederholungsmodelle für BPI und FACT-P (Studie COU-AA-302, Interimsanalyse 2, ITT-Analyse). 2012a

Janssen Research & Development. Rücklaufquote des FACT-P-Fragebogens in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 2; ITT-Analyse). 2012b

Janssen Research & Development. Rücklaufquote des FACT-P-Fragebogens in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 3; ITT-Analyse). 2012c

Janssen-Cilag. Begründung der Position zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen konventioneller Androgrenenzugstherapie. 2012

Janssen-Cilag. Analyse der IMS Datenbanken Pharmascope und DKM. 2013a

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

Janssen-Cilag. Identifikation prognostischer Parameter durch eine multivariable Analyse der zu beurteilenden Faktoren. 2013c

Janssen-Cilag. Unerwünschte Ereignisse analysiert für die Zeit bis zum Ereignis. 2013d

Karnofsky AD, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948(1): 634-656.

Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice* 2011; 2011/10/15: 1180-1192.

Krupski TL, Foley KA, Baser O, Long S, Macarios D, Litwin MS. Health care cost associated with prostate cancer, androgen deprivation therapy and bone complications. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1423-1428.

Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16(6): e1-194.

Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol* 2011; 9(2): 72-78.

MD Anderson Cancer Center. The Brief Pain Inventory (BPI). <http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html> 2013 [Zugriff am 06.05.2013].

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Scientific advice - Abiraterone acetate (13 Aug, 2008). 2008

Moul JW, Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer investigation* 2012; 2012/01/13: 1-12.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-655.

OnkoDataMed G. Retrospektive Auswertung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. 2011

Pharmametrics G. Herleitung der Zielpopulation Nutzendossier (asymptomatisches, mild symptomatisches mCRPC). 2012

Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England Journal of Medicine* 2012; 2012/12/12

Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 2008/03/04: 1148-1159.

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

Singer EA, Srinivasan R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. *Urologic oncology* 2012; 2011/10/22: S15-S19.

Sittig D, Friedel H. Prävalenz und Behandlung des Prostatakarzinoms und des metastasierten Prostatakarzinoms in der GKV. 2012

Sittig D, Friedel H. Prävalenz und Behandlung des Prostatakarzinoms und des metastasierten Prostatakarzinoms in der GKV - update. 2013

Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer* 1993; 67(4): 773-775.

Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell P. Observer error in grading performance status in cancer patients. *Support Care Cancer* 1999(7): 332-335.

Team Gesundheit. Identifikation von Versicherten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatacarcinom in Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Pre-Test). Duisburg-Essen IfPuGadU. 2011

Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 579-584.

Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). 2011

Wong K, Zeng L, Zhang L, Bedard G, Wong E, Tsao M et al. Minimal clinically important differences in the brief pain inventory in patients with bone metastases. *Support Care Cancer* 2013

Zubrod CG, Schneiderman M, Frei III E, Brindley C, Lennard Gold G, Shnider B et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *Journal of Chronic Diseases* 1960; 11(1): 7-33.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	06.05.2013
Stellungnahme zu	Abirateronacetat, Nr. 157, A12-20, Version 1.0, 27.03.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt 58.000 neue Fälle pro Jahr (1).</p> <p>Eine Nutzenbewertung von Abirateronacetat (im Folgenden als „Abirateron“ bezeichnet) erfolgte bereits für die Anwendung bei Patienten mit metastasiertem (m) kastrationsresistentem Prostatakarzinom (castration resistant prostate cancer, CRPC) nach Chemotherapie mit Docetaxel. Die aktuelle Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron erfolgt bei chemotherapienaiven, asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten mit mCRPC nach Versagen der Androgenentzugstherapie (androgen deprivation treatment, ADT).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt Volltext und im Anhang im beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 8	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt dieser Festlegung „[...] und wählt aus den vorgenannten Alternativen das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.“</p> <p>Bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem, mCRPC, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist ein abwartendes Verhalten unter Beibehaltung der Androgendeprivation eine der möglichen Alternativen (2). Eine niedrig dosierte Predniso(lo)ntherapie ist ebenfalls eine Option, die eine patientenrelevante Wirksamkeit zeigt (3). In der Zulassungsstudie (COU-AA-302), welche auch der Nutzenbewertung von Abirateron zugrunde liegt, zeigte sich im Kontrollarm eine objektive Ansprechrate von 16 %, und eine PSA-Ansprechrate von 24 % (4).</p> <p>Weiterhin unklar ist jedoch die optimale Sequenz, in der die für die Behandlung des mCRPC zugelassenen Wirkstoffe eingesetzt werden sollten. Auch die Fragen zum therapeutischen Stellenwert der Beibehaltung einer ADT bzw. zusätzlichen Strahlentherapie sind unbeantwortet.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt Volltext und im Anhang im beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, Seiten 9– 10, 15-17	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>In die Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie COU-AA-302 eingeschlossen (4).</p> <p>Diese Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen lediglich Daten der Zwischenanalysen vor.</p> <p>Primäre Endpunkte waren das radiologisch belegte progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben. Dabei ist nur das Gesamtüberleben ein patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung. Hier zeigte sich in der Zwischenanalyse anhand eines statistisch signifikant verbesserten Überlebens ein Zusatznutzen des Abirateron (Abirateron/Prednison (AP) Median 35,29 Monate (95 % Konfidenzintervall (KI) 31,24-35,29) vs. Placebo/Prednison (PP) Median 30,13 Monate (95% KI 27,30-34,10), p-Wert=0,0151), (Dossier Modul 4A S. 75). Die finale Auswertung steht jedoch noch aus.</p> <p>Bezüglich des rPFS war der AP-Arm mit 16,46 Monaten Median dem PP-Arm mit 8,25 Monaten Median überlegen, p&lt;0,0001 (Dossier Modul 4A, S. 80).</p> <p>Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war länger im AP-Arm mit einem Median von 26,48 Monaten vs. 16,82 Monaten im PP- Arm, p&lt;0,0001 (Dossier Modul 4A, S. 88).</p> <p>Im AP-Arm war die Progression des PSA-Werts ebenfalls später als im PP-Arm mit 11,07 Monaten im Median vs. 5,55 Monaten, p&lt;0,0001 (Dossier Modul 4A, S. 98).</p>	<p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 160, Auftrag A13-06, 11.04.2013), der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen, sowie dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erstellten Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 171, Addendum zum Auftrag A13-06, Auftrag A13-22, 13.06.2013) getroffen.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendepression oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)) eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird, unterstützt von einer Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms (schwerer Schmerz).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt Volltext und im Anhang im beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertungen zur Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für die frühe Nutzenbewertung nicht in verwertbarer Form vorgelegt, so dass ein Zusatznutzen von Abirateron hinsichtlich der Lebensqualität nicht belegt ist und Auswertungen zu potenziellen Schäden unter Therapie mit Abirateron nicht vorgenommen werden konnten. Aus Sicht der AkdÄ sind diese Ergebnisse jedoch für eine abschließende Nutzenbewertung von Abirateron unabdingbar.</p> <p>Es wurden außerdem Daten zu schwerem Schmerz, gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie, erhoben. Das IQWiG sieht hierfür das Verzerrungspotenzial als gering an und verwendet diese Daten, um einen patientenrelevanten Nutzen abzuleiten. Dieser Einschätzung widerspricht die AkdÄ. Der Zeitpunkt des Beginns einer Opiattherapie ist ein sehr subjektiver Parameter, der durch viele Faktoren – und nicht nur die tumorbedingten Schmerzen – beeinflusst wird. Dieser sekundäre Endpunkt besitzt ein hohes Verzerrungspotenzial und sollte nicht alleine hinsichtlich der Morbidität als Parameter für die Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Im Modul 4A des Dossiers werden die Daten hierzu angegeben. Im AP-Arm war die mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie nicht erreicht (NE) (95 % KI 28,25–NE) und im PP-Arm 23,66 Monate (95 % KI 20,40–30,26), hazard ratio (HR)=0,710 (95 % KI 0,592–0,852), p=0,0002 (Dossier Modul 4A, S. 84). Es wurden jedoch auch Daten für die Zeit bis zur Schmerzprogression analysiert. Diese war im AP-Arm im Median 26,74 Monate (95 % KI</p>	<p>Die Lebensqualität wurde mit dem FACT-P-Fragebogen erhoben. Der Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse für die Gesamtskala zugrunde gelegt. Neben Auswertungen zu den Mittelwertunterschieden liegen Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ vor. Da zum Responsekriterium der Verschlechterung von 10 Punkten keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Lebensqualität die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (MMRM-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für den Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>In Studie COU-AA-302 wurde der Endpunkt „schwerer Schmerz“ über den Beginn einer Opiattherapie erfasst und über die Behandlungsphase hinaus bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben. Es wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Der Beginn einer Opiattherapie ist abhängig von institutionellen Vorgaben, dem Versorgungskontext und der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Es zeigt sich für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, ein statistischer Vorteil für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt Volltext und im Anhang im beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>19,29–NE) und im PP-Arm 18,4 Monate (14,78–24,90), HR=0,828 (95 % KI 0,679–1,009), p=0,0612 (Dossier Modul 4A, S. 113). Diese Daten stehen im Kontrast zu den Daten für den Beginn einer Opiattherapie.</p>	<p>Abirateronacetat. Die Vermeidung oder Verringerung von schweren Schmerzen ist patientenrelevant. Die Ergebnisse für den Endpunkt „schwerer Schmerz“, operationalisiert über die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, werden für Abirateronacetat als eine Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms bewertet, die den für den Endpunkt Gesamtüberleben nachgewiesenen beträchtlichen Zusatznutzen stützen.</p> <p>Darüber hinaus wurde der Endpunkt Schmerz als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Es liegen Auswertungen für die Operationalisierungen „Zeit bis zur bestätigten Schmerzprogression“, „stärkster Schmerz“, „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vor. Da keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des jeweiligen Responsekriteriums sowie zur Beeinflussung der Response durch den Analgetikagebrauch vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Schmerz die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch den</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt Volltext und im Anhang im beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Schmerz“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 27	<b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b> Die AkdÄ sieht basierend auf den verfügbaren Daten wie das IQWiG lediglich einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron. Es besteht noch Unsicherheit bezüglich der Sicherheit von Abirateron sowie des Zusatznutzens in der Symptomkontrolle. Die fehlenden Daten zu Nebenwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität sollten deshalb sobald als möglich zur Verfügung gestellt werden.	Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie mit insgesamt 1 088 Patienten (546 im Abirateron-Arm, 542 im Vergleichsarm) zugrunde. Die Verzerrung der ITT-Auswertung durch Crossover-Patienten wird für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum Erhebungszeitpunkt (dritter Datenschnitt) als gering eingeschätzt.
	<b><u>Fazit</u></b> Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens an, empfiehlt jedoch eine Befristung der Nutzenbewertung, um rasch eine erneute Bewertung nach Vorliegen der oben genannten Daten vornehmen zu können.	In der Gesamtschau aller durch den pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier und im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Nachweise und Ausführungen wird eine Befristung des Beschlusses vom G-BA nicht als erforderlich erachtet.

## 1. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe - Helfen, Forschen, Informieren, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinienprogramm Onkologie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011, AWMF-Register-Nummer 043-022OL. Zuletzt geprüft: 25. April 2013.
2. Horwich A, Hugosson J, de RT et al.: Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. Ann Oncol 2013; 24: 1141-1162.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Prostate Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Version 2.2013. Zuletzt geprüft: 25. April 2013.
4. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368: 138-148.

### 5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	6. Mai 2013
Stellungnahme zu	Abirateron (Neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Der Bericht zu Abirateron ist die zweite Nutzenbewertung dieses Arzneimittels, jetzt zur Behandlung von Patienten mit asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Hormonenzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlung mit Abirateron führt bei diesen Patienten zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig.</p> <p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA ein <i>abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgesetzt</i>. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens beantragt. Der IQWiG Bericht findet Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Unsere Kritikpunkte am Dossier sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Der Wert des Parameters Überlebenszeit ist nur eingeschränkt beurteilbar. Es fehlen Auswertungen zur Zahl der Crossover-Patienten und zum Einsatz wirksamer, lebensverlängernder Medikamente nach dem Einsatz von Abirateron.</li><li>• Es fehlen Daten zum Einsatz der unterschiedlichen, Knochen-modifizierenden Substanzen wie Bisphosphonate oder Denosumab bei Patienten mit Knochenmetastasen. Diese haben einen positiven Einfluss auf die Symptomatik und auf Skelett-bezogene Ereignis-</li></ul>	<p><i>Siehe Ausführungen zu der Stellungnahme der DGHO zu spezifischen Aspekten ab Seite 150.</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>se, potenziell auch auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aus dem Dossier ist nicht erkennbar, ob sich die in Deutschland und Europa eingeschlossenen Patienten vom Gesamtkollektiv der Studie unterscheiden.</li> </ul> <p>Der IQWiG Bericht ist innerhalb der eigenen, vorgegebenen Methodik sorgfältig durchgeführt. Die oben angeführten, inhaltlich orientierten Kritikpunkte werden in dem Bericht nicht adressiert.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 67.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren aus. Die Inzidenz steigt seit 1980 kontinuierlich. Die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].</p> <p>Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Medikamentöse Androgensuppression hat den Effekt einer chemischen Kastration und ist eine effektive Therapiemaßnahme beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Kastrationsresistenz. Bis 2011 war die einzige Therapieoption, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen worden war, die Gabe von Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert [2, 3].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kastrationsresistenz wird heute bei der großen Mehrzahl der Patienten in Deutschland biochemisch, d. h. durch einen Anstieg des PSA Wertes diagnostiziert. Klinisch werden asymptomatische und symptomatische Patienten unterschieden. Bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit geringer (milder) Symptomatik bestanden bisher folgende Therapieoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Umstellung der endokrinen Therapie (sogenannte Hormonmanipulation)</li><li>• Bisphosphonate oder RANKL Antikörper (Denosumab) bei ossären Metastasen</li><li>• Abwarten</li></ul> <p>Eine in diesem Stadium wirksame Immuntherapie mit der zellulären Vakzine Sipuleucel-T ist in Europa nicht zugelassen [4]. Die Umstellung der endokrinen Therapie kann zu einer biochemischen Remission führen. Eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamtüberlebenszeit ist aufgrund fehlender Studien zu dieser Fragestellung nicht nachgewiesen [2, 3].</p> <p>In der COU-AA-302 Studie wurde die Wirksamkeit von Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf untersucht [5]. Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p>	

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>Tabelle 1: Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ryan [5]</td> <td>kastrationsresistent, asymptomatisch oder gering symptomatisch, keine Chemotherapie</td> <td>Placebo</td> <td>Abirateron</td> <td>1088</td> <td>24 vs 62<sup>6</sup> p &lt; 0,001</td> <td>8,3 vs 16,5 0,53<sup>7</sup> p &lt; 0,001</td> <td>27,2 vs n. e.<sup>8</sup> 0,75 p &lt; 0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %, hier biochemische Remission mit Rückgang des PSA <math>\geq</math>50% des Ausgangswertes; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Diese Daten haben im Dezember 2012 zur Zulassung von Abirateron in der neuen Indikation geführt.</p> <p>Standard bei symptomatischen Patienten ist seit 2004 die Chemotherapie mit Docetaxel [6, 7]. Für die Therapie im Rezidiv nach Docetaxel-Versagen sind Abirateron (Zytiga®) [8] und Cabazitaxel (Jevtana®) [9] zugelassen. Beide Medikamente führen zu einer mittleren Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. In Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Abirateron einen beträchtlichen, für Cabazitaxel einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p>								Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	Ryan [5]	kastrationsresistent, asymptomatisch oder gering symptomatisch, keine Chemotherapie	Placebo	Abirateron	1088	24 vs 62 <sup>6</sup> p < 0,001	8,3 vs 16,5 0,53 <sup>7</sup> p < 0,001	27,2 vs n. e. <sup>8</sup> 0,75 p < 0,01	
Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )																	
Ryan [5]	kastrationsresistent, asymptomatisch oder gering symptomatisch, keine Chemotherapie	Placebo	Abirateron	1088	24 vs 62 <sup>6</sup> p < 0,001	8,3 vs 16,5 0,53 <sup>7</sup> p < 0,001	27,2 vs n. e. <sup>8</sup> 0,75 p < 0,01																	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Weitere Medikamente, die bei Docetaxel-Versagen ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führen, sind Enzalutamid [10] und Alpharadin [ <sup>223</sup> Radium, noch nicht voll publiziert]. Beide sind bisher in Europa nicht zugelassen. Für Enzalutamid hat die EMA am 25. August 2012 eine ‚positive opinion‘ formuliert.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Abirateron mit einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls einer kombinierten, maximalen Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgesetzt. Dies entspricht dem Stand des Wissens [2, 3].</p>	
	<p><b>4. 2. Patienten-relevante Endpunkte</b></p> <p>Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-Überlebenszeit</li> <li>• Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progressionsfreies Überleben</li> <li>○ Remissionsrate</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Symptomkontrolle</li> <li>• Lebensqualität               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ unerwünschte Ereignisse</li> </ul> </li> </ul> <p><b>4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit</b></p> <p>Die Überlebenszeit wird durch Abirateron statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Nicht oder nur eingeschränkt beurteilbar ist die Gesamt-Überlebenszeit in zwei Situationen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Post-Studien-Therapie: nach Behandlung mit der neuen Substanz stehen weitere, wirksame und zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die die Überlebenszeit beeinflussen können</li> <li>2. Crossover</li> </ol> <p>Beide Einschränkungen treffen auf die COU-AA-302 Studie zu.</p> <p>Mit Docetaxel, Cabazitaxel und Abirateron (nach Docetaxel) stehen Medikamente zur Verfügung, die jeweils zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führen [6, 7, 9, 12]. Aus der Publika-</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tion der COU-AA-302 Studie geht hervor, dass 60% der Patienten im Kontroll-, aber nur 44% der Patienten im Abirateron-Arm eine dokumentierte weitere Therapie erhielten. Docetaxel erhielten 53% der Patienten im Kontroll- und nur 38% der Patienten im Abirateron-Arm. Der Effekt dieser Folgetherapie ist nur schwer einzuschätzen und wurde nicht berechnet.</p> <p>Crossover vom Kontroll- in den Verum-Arm war in der COU-AA-302 Studie nach der Zwischenanalyse empfohlen worden. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen Zahlen zum Crossover. In der oben erwähnten Auflistung der Sequenztherapie bei Krankheitsprogress wir Abirateron bei 10% der Patienten im Kontroll- aber auch bei 5% der Patienten im Abirateron-Arm genannt. Es ist möglich, dass hier kein Crossover sondern der Einsatz von Abirateron nach Docetaxel dokumentiert wurde. Wenn ein substanzieller Anteil von Patienten auch im Kontroll-Arm Abirateron erhalten hat, ändert sich die Aussage der Studie: inhaltlich wäre dann der zeitlich frühe Einsatz gegen einen späten Einsatz bei stärker symptomatischen Patienten getestet worden.</p>	<p>Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in Studie COU-AA-302 als Ko-primärer Endpunkt erhoben. Die Verzerrung der ITT-Auswertung durch Crossover-Patienten wird zum Erhebungszeitpunkt (dritter Datenschnitt) als gering eingeschätzt. Die mediane Überlebenszeit war für die im Abirateronacetat-Arm randomisierten Patienten mit 35,3 Monaten statistisch signifikant um 5,2 Monate länger als für die im Kontrollarm randomisierten Patienten. Für den Endpunkt Mortalität wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Abirateronacetat als beträchtlich da gegenüber einer alleinigen konventionellen Androgendeprievation eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.</p>



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Auswertung des Einflusses der nachfolgenden Therapien findet sich weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch im IQWiG Bericht.</p> <p><b>4. 2. 2. Morbidität</b></p> <p>Abirateron führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ebenso ist die Rate biochemischer Remissionen (Senkung des PSA Wertes um <math>\geq 50\%</math> signifikant höher als im Kontroll-Arm. Das progressionsfreie Überleben wird im IQWiG Bericht nicht bewertet. Das progressionsfreie Überleben ist ein relevanter Parameter der Wirksamkeit. Zur Feststellung eines Zusatznutzens ist es vor allem relevant in Studien, bei denen die Überlebenszeit aus methodischen Gründen eingeschränkt beurteilbar ist. Diese Einschränkung trifft auf die COU-AA-302 Studie zu.</p> <p>Klinisch relevante Symptome bei progredienter Erkrankung sind Schmerzen aufgrund der Knochenmetastasen, Gewichtabnahme, allgemeine Schwäche und Anämie. In dieser Studie wurde die Zeit bis zum Einsatz von Opiaten gemessen. Sie war signifikant länger</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron hinsichtlich der Morbidität zur Bewertung der krankheitsspezifischen Symptome liegen unmittelbar patientenrelevante Endpunkte (u.a. Schmerz) vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Abirateron-Arm und bestätigt die Relevanz der Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.	
	<p><b>4. 3. Lebensqualität</b></p> <p>Die Lebensqualität wurde anhand des FACT-P Score erfasst. Dieser Score wurde in den USA entwickelt, ist etabliert und validiert. Die mediane Zeit bis zum Abfall funktionaler Parameter nach dem FACT-P Score war signifikant länger im Abirateron-Arm.</p> <p><b>4. 3. 1. Schwere unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Abirateron behandelten Patienten in COU-AA-302 Studie auftraten, waren kardiale Probleme (6%) und ein Transaminasenanstieg (5%). Eine erhöhte Rate kardialer Probleme war auch in der COU-AA-301 Studie registriert worden, allerdings statistisch nicht signifikant [8]. Die Rate schwerer unerwünschter Wirkungen, die zum Abbruch der Abirateron-Therapie führten, lag bei 10%. Diese Rate ist nur halb so</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hoch wie im Abirateron-Arm der COU-AA-301 Studie.</p> <p>Die Daten der COU-AA-302 Studie bestätigen die praktischen Erfahrungen von Abirateron als eines insgesamt gut verträglichen Arzneimittels.</p>	
	<p><b>4. 4. Supportive Therapie</b></p> <p>Zur supportiven Therapie bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom gehört in Deutschland die Gabe von Knochenmodifizierenden Substanzen. Zugelassen sind die beiden Bisphosphonate Clodronat und Zoledronat sowie der RANKL Antikörper Denosumab. Alle drei Substanzen haben einen positiven Einfluss auf die Symptomatik, auf Skelett-bezogene Ereignisse, potenziell auch auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit [11]. Im Dossier fehlen differenzierte Daten zur Verwendung dieser Medikamente bei den Studienpatienten und zwar sowohl bezüglich der eingesetzten Arzneimittel als auch der Dauer der Behandlung.</p>	<p>Neben der randomisiert zugeteilten Studienmedikation waren in der Studie COU-AA 302 unterschiedliche Begleitbehandlungen erlaubt. Bisphosphonate waren als Begleitmedikation zugelassen, sofern die Medikation bereits vor Studienbeginn begonnen wurde. Während der Studie wurden 222 (41,0 %) der Patienten im Abirateronacetat-Arm gegenüber 200 (37,0 %) der Patienten im Placebo-Arm mit Arzneimitteln zur Behandlung von Knochenerkrankungen behandelt (insbesondere mit Bisphosphonaten und zum geringeren Anteil mit Denosumab).</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 5. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland</b></p> <p>Die COU-AA-302 Studie wurde in den USA, Kanada, Europa und Australien durchgeführt. Ob deutsche Patienten eingeschlossen wurden, ist dem Dossier nicht zu entnehmen. Für eine Beurteilung der Übertragbarkeit von Daten wären die oben erwähnten Daten zum Crossover und zur weiteren Therapie im Krankheitsverlauf erforderlich. Auch ist nicht klar, ob die Indikation zum Einsatz von Opiaten in den verschiedenen Regionen und in Deutschland vergleichbar ist.</p>	<p>Aus dem Einwand ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Prostata, 8. Auflage 80 – 83, 2012
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom 2011, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf)
3. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411-22, 2010. PMID: 20818862
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:38-48, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004. PMID: 15470213
7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513-1520, 2004. PMID: 15470214
8. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8815
11. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet 377:813-822, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62344-6

#### 5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH

Datum	02.05.2013
Stellungnahme zu	<i>Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet)</i>
Stellungnahme von	<i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate GmbH</i>

## 1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ist die vorgeschlagene Vergleichstherapie der Maximalen Androgenblockade ausreichend berücksichtigt worden?	<p>Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit PSA- und/oder radiographischer Krankheitsprogression unter konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten), die sich im asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium befinden, stellt die Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation eine zweckmäßige Therapie dar. Die Intensivierung der Therapie durch die Hinzufügung von Antiandrogenen (kombinierte, maximalen Androgenblockade) hat für die nichtsteroidalen Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden und wird daher nur nach individueller Abwägung als Therapieoption angesehen.</p> <p>Dies kommt durch die Formulierung „oder gegebenenfalls“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Ausdruck.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wird bei mehreren Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie („oder“-Verknüpfung) der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer der Optionen als ausreichend erachtet.</p>

## Stellungnahme Nutzenbewertung Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet)

Androgene spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung und in der Progression des Prostata-Karzinoms. Daraus abgeleitet ist die Androgenblockade durch Antiandrogene ein wichtiger Bestandteil in dem Therapiealgorithmus der Behandlung des Prostata-Karzinoms. Patienten mit fortgeschrittenen Prostata-Karzinom profitieren deutlich u.a. durch die Symptomkontrolle und so die Verbesserung der Lebensqualität. Der Androgenentzug erfolgt meist mit einem LH-RH-Analogen, und wird durch die Kombination von einem Antiandrogen wie z. B. Bicalutamid im Rahmen der maximalen Androgenblockade (MAB) als zusätzliche Therapieoption verwendet. Dabei wird nicht nur die Androgenproduktion in den Hoden ausgeschaltet, sondern auch die Wirkung der restlichen, in den Nebennieren gebildeten Androgene blockiert (5-10%, s. auch Geschlechtshormone). In der Regel beinhaltet die MAB eine Kombination aus einem LH-RH-Analogen und einem nicht steroidalen Antiandrogen.

Wenn der Tumor trotz unterdrücktem Androgenspiegel fortschreitet, reagiert dieser meist noch auf eine so genannte sekundäre (zweite) Hormonmanipulation, das sind Änderungen des Androgenentzugs und die Gabe anderer hormonwirksamer Medikamente wie z. B.:

- Maximale Androgenblockade (sofern noch nicht erfolgt) mit einem LH-RH-Analogen (bzw. mittels Orchiectomie) und einem Antiandrogen
- Maximale Antiandrogendosis (sofern noch nicht erfolgt)

Die antiandrogene Therapie mit Bicalutamid ist eine Therapieoption gegen das Prostatakarzinom u.a. in folgenden Situationen [1,2]:

- Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms, als Alternative oder in Kombination mit der operativen oder medikamentösen Kastration
- Kurzfristige Gabe bei Beginn einer Therapie mit GnRH-Analoga.
- adjuvante Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinom nach RRP oder EBRT

Aufgrund der initialen Stimulation der testikulären Hormonproduktion muss bei 4 bis 33% der Patienten mit fortgeschrittenen Prostata-Karzinom mit einem sog. Flare-up-Syndrom gerechnet werden [3; 4]. Dabei ist zwischen dem klinischen, symptomatischen und dem biochemischen asymptomatischen Flare-up zu unterscheiden. Bei lokal fortgeschrittenem Prostata-Karzinom kann das Flare-up durch Zunahme der Knochenschmerzen, obstruktiven Miktionsbeschwerden bis hin zur akuten Harnverhaltung oder Rückenmarkskompression mit Querschnittssymptomatik kompliziert werden. Zur Vermeidung dieser negativen Reaktion hat sich die der LHRH-Applikation über 14 Tage vorausgehende und ca. 3 Tage nachfolgende Rezeptorblockade mit Antiandrogenen wie z. B. Bicalutamid bewährt [5]



## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

- 1] ANDERSON, J.:The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer.; BJU Int 91 (2003), Nr. 5, S. 455–61.
- 2] MIYAMOTO, H.; MESSING, E.M.; CHANG, C.: Androgen deprivation therapy for prostate cancer: current status and future prospects. Prostate 61 (2004), Nr. 4, S. 332–53.
- 3] Mahler C, Is disease flare a problem? Cancer 72 (1993): 3799-3802
- 4] Bublely GJ, Is the flare phenomenon clinically significant? Urology 58 (Suppl): 5-9
- 5] Bolla A, Heidenreich, A: Guidelines on Prostate ancer; Eur Urol 53: 63-80

## 5.5 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	<< 06.05.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Abirateronacetat/ Zytiga® >>
Stellungnahme von	<< <i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller des Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH)/ Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) - Analogon Buserelin/ Profact ® sieht sich die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veranlasst, zur Nutzenbewertung der neuen Indikation von Abirateronacetat/ Zytiga ® als direkt betroffener Wettbewerber und Hersteller einer Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat Stellung zu nehmen.</p> <p>Der G-BA definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie als „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).“ [1] Im weiteren Verlauf beschreibt der G-BA die konventionelle Androgendeprivation als operative Kastration oder medikamentöse Kastration mit GnRH/ LHRH- Analoga oder GnRH/ LHRH- Antagonisten. [1]</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller von Abirateronacetat wählt aus den beiden vorgegebenen alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapien das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation, das IQWiG setzt dem nichts entgegen. Somit ist Buserelin/ / Profact ® sowohl vom IQWiG, als auch vom G-BA als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie akzeptiert.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5-6	<p><b>Nutzen-Risiko-Abwägung durch das IQWiG (Saldierung)</b></p> <p>Bei der Nutzenbewertung von Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) hat das IQWiG abermals eine Abwägung von positiven und negativen Effekten vorgenommen. Im Unterschied zu bisherigen Nutzenbewertungen wurde jedoch nicht das Ausmaß, sondern die Wahrscheinlichkeit (Hinweis =&gt; Anhaltspunkt) des Zusatznutzens herabgestuft. Auch diese Form der Saldierung von Nutzen und Risiken basiert weder auf einer Operationalisierung der Gewichtung der Endpunkte zueinander, noch auf einer methodisch korrekten und nachvollziehbaren Bewertung unter international gültigen Standards der HTA-Bewertung, sondern allein auf der <b>Einschätzung</b> des IQWiGs: „Die in die Bewertung eingeflossenen Auswertungen von unerwünschten Ereignissen (UEs) wurden wegen der Unsicherheit der Modellannahmen überwiegend als hoch verzerrt eingeschätzt.“</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert daher „Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen zum großen Teil keine adäquaten Auswertungen vor [...] Die Unsicherheit auf Schadensseite führt jedoch dazu, dass die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateron auf einen Anhaltspunkt heruntergestuft wird.“ [2]</p> <p>Es stellt sich erneut die grundsätzliche Frage nach der Legitimierung des IQWiG, eine solche Entscheidung zu treffen. Eine Saldierung des Gesamtnutzens bzw. der Wahrscheinlichkeit desgleichen berücksichtigt nicht die individuelle Entscheidung eines Patienten, im Verlauf seiner Erkrankung neben dem Nutzen auch mögliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Die Bereitschaft von Patienten, für eine Über-</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ein</p> <p>Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde vom G-BA nicht vorgenommen (s. auch Abschnitt A, Tragende Gründe, Abschnitt 2.1, S. 8).</p> <p>In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergeben sich keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat, die eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens rechtfertigen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lebensverlängerung auch Nebenwirkungen hinzunehmen, wird durch die Tatsache, dass Patienten nach der Entblindung in den Abirateron-Arm gewechselt sind (Cross-Over-Design), gestützt.</p>	
S. 15	<p><b>Fehlende Einbeziehung des co-primären Endpunktes „radiographisch nachgewiesenes progressionsfreies Überleben (rPFS)“</b></p> <p>Angesichts einschlägiger Leitlinien seitens der Zulassungsbehörden [3] wird von pharmazeutischen Unternehmen das progressionsfreie Überleben („progression free survival“, PFS) als primärer Studienendpunkt und Surrogatparameter in onkologischen Zulassungsstudien regelhaft verwendet und auch von Zulassungsbehörden anerkannt [4]. Standard zur Feststellung eines Progresses sind dabei radiographische Methoden (radiographisch nachgewiesenes progressionsfreies Überleben (rPFS)) und eine Beurteilung der Befunde anhand etablierter Kriterien (z.B. RECIST-Kriterien für solide Tumore) [5].</p> <p>Insbesondere die Tatsache, dass dieser Endpunkt im Gegensatz zum Gesamtüberleben („overall survival“, OS) nicht durch cross-over-Effekte oder nachfolgende Therapien beeinflusst wird [3], macht ihn in einem Setting wie dem in der COU-AA 302 Studie untersuchten zu einem wichtigen Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit. Denn da sich das in COU-AA 302 untersuchte Patientenkollektiv in einem frühen Stadium des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms befand, war es zwingend erforderlich, den Patienten bei Progress unter der Studienmedikation die Möglichkeit zu geben, eine erwiesenermaßen effektive Nachfolgetherapie zu erhalten. Dies hat jedoch verfälschende Einflüsse auf den co-primären Endpunkt des</p>	<p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron hinsichtlich der Morbidität zur Bewertung der krankheitsspezifischen Symptome liegen unmittelbar patientenrelevante Endpunkte (u.a. Schmerz) vor.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberlebens und schränkt damit dessen Aussagekraft hinsichtlich der Wirksamkeit erheblich ein.</p> <p>Weiterhin ist PFS auch unabhängig von der Verminderung bzw. zeitlichen Verschiebung tumorbedingter Symptome durchaus als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. So konnten Taucher et al. zeigen, dass "state of therapy and outlook" einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität onkologischer Patienten hat [6].</p> <p>Fazit: Der co-primäre Endpunkt des radiographisch nachgewiesenen progressionsfreien Überlebens (rPFS) in der COU-AA 302 sollte als harter Endpunkt anerkannt und in die IQWiG-Bewertung einbezogen werden</p>	
S. 6, S. 21, und weitere	<p><b>Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis statt Beleg</b></p> <p>Wie bereits bei der Bewertung des ursprünglichen Indikationsgebietes von Abirateronacetat wurde aufgrund des Vorliegens von lediglich einer Zulassungsstudie auf Nutzenseite nur ein „Hinweis“ auf Zusatznutzen anerkannt. Eine vom IQWiG attestierte große Unsicherheit auf Schadensseite führte dann zusätzlich zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt.</p> <p>Bereits eine Herabstufung von „Beleg“ auf „Hinweis“ ist aus unserer Sicht im vorliegenden Fall nicht zulässig. Im derzeit noch gültigen Methodenpapier 4.0 des IQWiG ist dargestellt, dass ein „Beleg für einen Zusatznutzen“ nur erreicht werden kann, wenn mindestens zwei Studien mit gleichgerichtetem Effekt und mehrheitlich hoher</p>	<p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie wird mit insgesamt 1 088 Patienten (546 im Abirateron-Arm, 542 im Vergleichsarm) als zu gering für einen „Beleg“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnissicherheit vorliegen. Laut IQWiG liegt ein „Hinweis für Zusatznutzen“ vor bei mehreren Studien mit gleichgerichteten Effekten und mehrheitlich mäßiger Ergebnissicherheit oder bei lediglich einer statistisch signifikanten Studie mit hoher Ergebnissicherheit. Wenn lediglich eine Zulassungsstudie vorliegt, auf deren Basis der Zusatznutzen beurteilt werden soll, bezieht sich das IQWiG auf eine Vorgabe der europäischen Zulassungsbehörde EMA, die „CPMP Points to consider on Application with one pivotal study. [7]</p> <p>Dort wird betont, dass Im Rahmen der zentralen Zulassung eines Arzneimittels keine formale Anforderung für mehr als 1 pivotale Phase III-Studie im Studienprogramm besteht. Falls jedoch nur eine Phase III-Studie als statistischer Beweis für Wirksamkeit vorhanden ist, wird die Einhaltung strenger Kriterien für diese Studie gefordert wie interne und externe Validität, klinische Relevanz, statistische Signifikanz, Datenqualität und Datenkonsistenz. [8]</p> <p>Mit Zulassungserteilung wird der Beweis für die Wirksamkeit durch die konfirmatorische Phase III Studie als erbracht angesehen und damit auch die Erfüllung dieser speziellen Anforderungen.</p> <p>Eine zweite randomisiert- kontrollierte Studie in einem ähnlichen Setting wäre unethisch und als Konsequenz durch Ethikkommissionen oder Zulassungsbehörden nicht genehmigungsfähig.</p> <p>Wenn das IQWiG weiterhin 2 konfirmatorischen Phase III-Studien fordert, um einen „Beleg für Zusatznutzen“ zu attestieren, wird es in der Onkologie aus oben genann-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>ten Gründen grundsätzlich nicht möglich sein, diese höchste Bewertungsstufe zu erreichen.</p> <p>Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von „Beleg“ auf „Hinweis“ erscheint daher nicht angebracht. Ebenso entbehrt die weitere Herabstufung auf „Anhaltspunkt“ wegen Unsicherheiten auf Schadensseite jeglicher methodischer Grundlagen (s.o.).</p>	<p>Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p>



## Literaturverzeichnis

- [1] G-BA; *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat*; November 2009; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie>; entnommen am 02.05.2013
- [2] IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; *Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V*; Stand 11.04.2013; <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/#tab/nutzenbewertung>; entnommen am 02.05.2013
- [3] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*; May 2007; <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
- [4] Garon EB. Issues surrounding clinical trial endpoints in solid malignancies with a focus on metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 77 (2012) 475-481
- [5] Eisenhauer EA et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228-247
- [6] Tauchert et al. Quality of life incriminating symptoms in cancer patients and their weight in the doctor-patient-talk: a survey of the „quality of life“ working group of the „Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie“ (AIO): a preliminary analysis. *ESMO 2012, Abstract #2788*
- [7] IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; *Allgemeine Methoden, Version 4.0*; vom 23.09.2011; Tabelle 2, S. S38
- [8] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; *Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. one pivotal study*; (CPMP/EWP/2330/99), 2001

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

Datum	06. Mai. 2013
Stellungnahme zu	Abirateronacetat/Zytiga®
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einführung</b></p> <p>Am 15. April 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Abirateron (Zytiga®) von Janssen-Cilag im neuen Anwendungsgebiet „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der konventionellen Androgenentzugstherapie (ADT), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist“ veröffentlicht.</p> <p>Die Bewertung erfolgte im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT als zweckmäßige Vergleichstherapie. Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Die Bewertung basiert auf einer direkt vergleichenden Studie COU-AA-302 (doppelblinde randomisiert-kontrollierte Studie). In der Betrachtung der Endpunkte ergibt sich aus der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ebenso sieht das IQWiG einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Katego-</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rie schwerwiegender Symptome ausgehend von der statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie (als Operationalisierung der Zeit bis zum Auftreten eines schweren Schmerzes). Für eine Reihe schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Abirateron und dem abwartenden Vorgehen festgestellt. Für einen Teil der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden jedoch das Fehlen verwertbarer Daten bemängelt. Somit geht das IQWiG von einer Unsicherheit auf der Schadensseite aus, die insgesamt zu einer Herabstufung von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen führt.</p> <p>Laut IQWiG lagen für einen Teil der der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen keine verwertbaren Daten vor. Obwohl für eine Reihe schwerwiegender unerwünschter Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Abirateron und dem abwartenden Vorgehen vorlagen, geht das IQWiG von einer Unsicherheit auf der Schadensseite aus. Diese führt zu einer u.E. nicht gerechtfertigten Saldierung der Wahrscheinlichkeitsausprägungen auf der Nutzen- und Schadensseite, so dass der Hinweis zum Zusatznutzen auf einen Anhaltspunkt herabgestuft wird. Dies ist umso verwunderlicher, da das IQWiG selbst davon ausgeht, dass „in der Gesamtschau auf der Endpunktebene ausschließlich positive Effekte“ verbleiben sowie „keine Anzeichen für einen großen Schaden“ für Abirateron vorliegen.</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen) und Patientenvertreter (Runge, Hans-Joachim, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus steuern. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige und entsprechende medizinische Fachgesellschaften beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p><b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Bei seinem Vorgehen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02,</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Zusatznutzens verweist das IQWiG auf den Anhang A der Nutzenbewertung eines anderen Arzneimittels (A11-02). Da die Nutzenbewertung nach §35a SGB V eigenständige, in sich abgeschlossene Berichte zur anschließenden Beschlussfassung durch den G-BA erfordert und methodische Aspekte insofern diese nicht in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (aktuelle Version 4.0) diskutiert bzw. vorgestellt werden, nicht in mehreren Berichten verstreut dargelegt und referenziert werden sollten, halten wir es für angemessen, wenn entsprechende Inhalte jeweils in den Berichten, in denen auf sie rekuriert wird, auch enthalten sind.</p> <p>Das IQWiG hat im Anhang der zitierten Nutzenbewertung (A11-02) einen semiquantitativen Vorschlag zur Klassifizierung des Zusatznutzens entwickelt und vorgestellt. Der Vorschlag basiert auf der Annahme einer Hypothesenverschiebung und greift die entsprechenden Ausführungen der AM-NutzenV zum Zusatznutzen auf. In einer Matrix wird ein numerisches Regelwerk zur Klassifizierung angewendet, das Effektschätzer und obere Konfidenzintervalle (Präzision) als quantitative Kriterien zu den qualitativ stratifizierten Endpunkten festsetzt, wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des betrachteten Zusatznutzens über die Beurteilung der konfirmatorischen Qualität in Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt zusätzlich operationalisiert wird. Dieses Vorgehen basiert auf einer einzigen in der Literatur zu findenden Veröffentlichung und dort diskutierten arbiträren Festsetzung, die allerdings Werturteile beinhaltet und jeglichen biometrischen Standards entbehrt.</p> <p>Das vom IQWiG favorisierte Vorgehen enthält eine Reihe von im-</p>	<p>Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt.</p> <p>Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie wird mit insgesamt 1 088 Patienten (546 im Abirateron-Arm, 542 im Vergleichsarm) als zu gering für einen „Beleg“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pliziten sowie expliziten Werturteilen, die nicht bei einem wissenschaftlichen Institut anzusiedeln sind, sondern durch einen hierfür legitimierten Entscheidungsträger getroffen werden müssen. Darüber hinaus bedient sich das IQWiG Setzungen und Werturteilen, die nicht den (internationalen) Standards der evidenz-basierten Medizin zu entnehmen sind, sondern aus einer Veröffentlichung hergeleitete Eigenkonstrukte darstellen. Ferner ist es kaum zielführend einen solchen methodischen Vorschlag im Rahmen laufender Bewertungsverfahren vorzustellen bzw. darauf zu verweisen und hierfür keinen breiten Dialog mit der Fachöffentlichkeit zu suchen. Der IQWiG-Vorschlag läuft dem Gedanken des AMNOG, eine frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln zu etablieren, zuwider, da es bei einer zu diesem Zeitpunkt in den meisten Fällen hauptsächlich auf wenige Zulassungsstudien – hier auf eine Zulassungsstudie (Studie COU-AA-302) – fußende Bewertung und hiermit etwas unsicherere Aussage im Vergleich zur für im Markt länger vertriebene Medikamente breiteren Evidenz als Kriterium für die Klassifizierung in entsprechende Zusatznutzenkategorien die Präzision des (gepoolten) Effektschätzers – ausgedrückt in Konfidenzintervallen – einführt. Bei der kurz nach Zulassung vorherrschenden Studienlage kann dies ein unüberwindbares Hindernis sein, da trotz statistisch signifikanter Unterschiede der betrachteten Effektschätzer die Präzision oft nicht ausreichen wird, die vom IQWiG genannten Schwellen des oberen Konfidenzintervalls zu unterschreiten (im vorliegenden Fall beispielsweise für das Gesamtüberleben). Dies erscheint zumindest einen direkten Widerspruch zum Gedanken der frühen Nutzenbewertung zu bergen.</p>	

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus ist die Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Erkrankungen in Endstadien in anderen Ländern wie z. B. Großbritannien speziell geregelt. Dort hat das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ein Methodenpapier entwickelt, auf dessen Basis Gesundheitstechnologien nach Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie bewertet werden. Das NICE hat für sog. „End of life treatments“ im Jahr 2009 ergänzende Regulierungen vorgesehen, damit das Beschlussfassende Committee das gesamte Ausmaß des Nutzens lebensverlängernder Therapien welche am Ende eines Lebens in kleinen Populationen eingesetzt werden angemessen bewertet wird (NICE 2009).</p> <p>Das IQWiG sieht bei Vorliegen einer Studie im Regelfall nur einen Hinweis vor. Ausnahmen werden bei Vorliegen sehr großer Studien, so genannter Gigatrials, mit geringem Verzerrungspotenzial gemacht. So geschehen im Falle der frühen Nutzenbewertung A11-02 (PLATO Studie). Allerdings sind diejenigen Hersteller benachteiligt, die aus nachvollziehbaren Gründen – beispielsweise sehr lange Studienlaufzeiten oder onkologische Krankheitsbilder wie im vorliegenden Beispiel bzw. sonstige ethische Restriktionen – nur eine randomisierte klinische Studie für ein neues Arzneimittel vorweisen können. In den betrachteten Krankheitsbildern handelt es sich um eine onkologische Erkrankung. Durch die Herabstufung der Evidenz von Beleg auf Hinweis bei Vorliegen einer Studie durch das IQWiG kann die entsprechende G-BA Beschlussfassung zu einer schlechteren Verhandlungsposition führen, obwohl die Restriktionen für eine Nichtdurchführung weiterer</p>	



Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Zulassungs-)Studien nicht alleine von den Herstellern zu verantworten sind, sondern auch von den Zulassungsbehörden herrühren können.</p> <p>Das IQWiG sieht für die Endpunkte auf Schadensseite keine adäquaten Auswertungen, weshalb sich keine abschließenden Aussagen treffen lassen und sich ein größerer Schaden von Abirateronacetat nicht ausschließen lässt. Es ist gleichzeitig der Auffassung, dass sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen so großen Schaden ergeben, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Um der angenommenen großen Unsicherheit auf Schadensseite Rechnung zu tragen, wird eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat auf einen Anhaltspunkt empfohlen. Begründet wird die bestehende Unsicherheit darin, dass zum einen, dass für die Endpunkte zu UEs die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zwischen den Behandlungsarmen nicht berücksichtigt werden können. Dieser Argumentation folgt der vfa nicht, weil die unterschiedliche Behandlungsdauer eher zu einem Nachteil von Abirateronacetat führt, weil hier die Behandlungsdauer im Interventionsarm länger ausfällt und somit grundsätzlich mehr UEs auftreten und dokumentiert werden können. Wenn überhaupt Unsicherheit besteht, dann hinsichtlich des Ausmaßes der geringeren Häufigkeit von UEs, also bei Adjustierung der Behandlungsdauern mit einem noch günstigeren Effekt für Abirateronacetat. Somit erscheint auch das Vorgehen des IQWiG, die</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ein.</p> <p>Eine Herabstufung des Zusatznutzens wurde vom G-BA nicht vorgenommen.</p> <p>Im Abirateronacetat-Arm ist sowohl der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate UE), als auch der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate SUE) gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant höher. Aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Behandlungsdauer für Abirateronacetat als für Placebo ist von einer Überschätzung der unerwünschten Ereignisse für Abirateronacetat auszugehen. Dies stimmt mit den Ergebnissen zu Behandlungsdauer-adjustierten Auswertungen (Zeit bis zum Auftreten des ersten un-</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissicherheit im Rahmen seiner Gesamtschau zum Zusatznutzen von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen herabzustufen in keinster Weise nachvollziehbar.</p> <p><b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.7.2.4.3 Ergebnisse</b></p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P Version 4 wurde nicht eingeschlossen. Während das IQWiG hinreichend begründet, warum das eingesetzte Messinstrument FACT-P ein valides krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt und dass Absinken des entsprechenden FACT-P-Gesamtscores um 10 Punkte als relevante Verschlechterung angenommen wurde, relativiert das IQWiG die Validierung des Responsekriteriums als nicht patientenrelevant, weil diese anhand eines ankerbasierten Verfahrens zwar vorgenommen wurde, die verwendeten Anker aber entweder Laborparameter darstellen (Hämoglobin, ALP) oder auf einer Einschätzung des behandelnden Arztes (Karnofsky-Index) beruhen. Der vfa folgt dieser Einschätzung des IQWiG nicht, weil die verwendeten Anker in der zitierten Studie von Cella et al neben Hämoglobin, ALP und dem Karnofsky-Index auch an den zweifelsohne patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Nebenwirkungen und Zeit bis zur Progression ausgerichtet sind. Der vfa ist somit der Auffassung, dass durch aus vom IQWiG verwertbare Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorlagen und diese in die Bewertung Eingang finden sollten.</p>	<p>erwünschten Ereignisses oder auf 100 Patientenjahre berechnete Auswertung) die für einige Nebenwirkungs-Endpunkte vorgelegt wurden, überein. In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergeben sich keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat, die eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens rechtfertigen.</p> <p>Die Lebensqualität wurde mit dem FACT-P-Fragebogen erhoben. Der Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse für die Gesamtskala zugrunde gelegt. Neben Auswertungen zu den Mittelwertunterschieden liegen Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ vor. Da zum Responsekriterium der Verschlechterung von 10 Punkten keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Lebensqualität die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (MMRM-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für den Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer:vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschließend sei noch auf einen fehlerhaften Vermerk hingewiesen: bei Leuprorelin ist der Hinweis „generisch“ in der Tabelle vermerkt. Hierzu gibt es allerdings keine Generika von Leuprorelin, sondern nur eigenständige Zulassungen mit unterschiedlicher Galenik (1. die Takeda Leuproreline in Mikrokapseln 2. Leuprorelin in Gelmatrix von Astellas und 3. Leuprorelin als Implantat von Hexal/Sandoz).	Aus dem Hinweis ergibt sich für die Bewertung von Abirateronacetat keine Änderung.

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Mai 2013  
von 14.33 Uhr bis 15.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Rudolph  
Frau Dr. Brookman-May  
Frau Erhardt  
Herr Dr. Fleischmann

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Paulides (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Erdmann  
Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Sievert  
Frau Dr. Rosenfeld

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.33 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur dritten Anhörung am heutigen Tage! Diejenigen, die eben schon da waren, begrüße ich erneut. Diejenigen, die neu hinzugekommen sind, heiße ich herzlich willkommen. Die mündliche Anhörung heute erfolgt im Zuge eines Stellungnahmeverfahrens; es geht um ein neues Anwendungsgebiet.

Ausgangspunkt für die heutige mündliche Anhörung und das vorangegangene Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April dieses Jahres, die vom Ergebnis her zunächst zu dem Resultat kommt, dass bei der Aggregation der positiven Effekte auf Endpunktebene der hier zur Beurteilung anstehende Wirkstoff in dem neuen Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufzuweisen vermag. Dann kommt das IQWiG aber wegen der Ungewissheit auf der Schadensseite zu einer Herabstufung auf einen Anhaltspunkt. Es geht an dieser Stelle also, ausgehend von der Dossierbewertung des IQWiG, weniger um das Ausmaß eines Zusatznutzens, sondern um die Frage, über welche Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens gesprochen werden kann, gesprochen werden muss. Die Stellungnahme des IQWiG, die Dossierbewertung, ist natürlich nur eine Empfehlung für den Gemeinsamen Bundesausschuss. Insofern können und sollten wir heute bei dieser Anhörung nicht davon ausgehen, als wäre das „beträchtlich“ schon gesetzt. Das muss man klipp und klar sagen, weil das IQWiG eben nur empfiehlt und der G-BA dann am Ende die Bewertung vorzunehmen hat. Gleichwohl hat auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Stellungnahme dafür votiert, hier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen als Bewertung vorzusehen. Die AkdÄ empfiehlt aber eine Befristung einer solchen Bewertung auf zwei Jahre, um in dieser Zeit mit Blick auf unerwünschte Interaktionen noch Erkenntnisse zu generieren.

Ich begrüße nochmals alle Anwesenden. Stellung genommen im Verfahren haben zum einen Janssen-Cilag, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich begrüße heute zur Anhörung Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Dintsios vom vfa sowie Frau Dr. Rudolph, Frau Dr. Brookman-May, Frau Erhardt und Herrn Dr. Fleischmann von Janssen-Cilag. Herrn Professor Wörmann heiße ich erneut willkommen; wir haben ja schon länger das Vergnügen am heutigen Tage. Ich begrüße Herrn Professor Ludwig von der AkdÄ und des Weiteren Frau Dr. Rosenfeld und Herrn Dr. Sievert von Sanofi-Aventis Deutschland sowie Herrn Dr. Johannes und Herrn Dr. Erdmann von medac Pharma.

Ich möchte zum Ablauf der heutigen Anhörung sagen, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen und uns deshalb sehr daran gelegen wäre, dass Sie a) die Mikrofone benutzen und b) Ihren Namen, die Institution, Firma etc. nennen, bevor Sie Ihre Wortbeiträge hier zu Protokoll geben.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit einer kurzen Einführung von Janssen-Cilag beginnen. Ich bitte darum, jetzt nicht noch einmal das ganze Dossier vorzutragen – das ist ermüdend, wäre sicher schön, um den Rest des Tages zu gestalten, aber führt unter Umständen auch nicht weiter –, sondern sich auf die Punkte zu beschränken, die Sie jetzt im Stellungnahmeverfahren

ren nach der Dossierbewertung des IQWiG noch besonders adressieren möchten. Anschließend würden wir dann Fragen stellen und den anderen Stellungnehmern die Möglichkeit geben, die Dinge, die sie für wichtig halten, vorzutragen. Dann können wir das noch einmal in einer Gesamtschau diskutieren.

Wer möchte beginnen? – Frau Rudolph, bitte.

**Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zu Abirateron Stellung zu nehmen. Keine Sorge, ich werde jetzt nicht die gesamte Stellungnahme noch einmal verlesen. Uns ist wichtig, noch einmal auf ein paar Aspekte einzugehen, die uns für die heutige Diskussion ganz wesentlich erscheinen.

Zunächst würde ich das Team noch etwas genauer vorstellen, wenn das in Ordnung ist. – Mein Name ist Ina Rudolph; ich bin Mitglied der Geschäftsleitung von Janssen und verantwortlich für den Bereich „External Affairs“. Neben mir sitzt Herr Dr. Fleischmann; er leitet die Abteilung „Marktzugang und Erstattung“. Frau Wilma Erhardt ist Mitarbeiterin im Bereich „Marktzugang und Erstattung“; sie hat hauptverantwortlich das Dossier erstellt. Frau Dr. Brookman-May ist selbst Fachärztin für Urologie mit umfassender klinischer Erfahrung auch in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Sie ist die für das Produkt verantwortliche Medizinerin bei uns im Haus und hat auch maßgeblich am Dossier mitgewirkt.

Abirateron ist indiziert bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, wenn die Patienten keine oder milde Symptome haben und eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die betroffenen Patienten befinden sich in einem bereits weiter fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung und in einer palliativen Therapiesituation, weil eine Heilung leider nicht mehr möglich ist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nehmen tumorbedingte Symptome, insbesondere starke Schmerzen, zu, und die Patienten werden in ihrer Lebensqualität zunehmend und deutlich beeinträchtigt. Die nächstmögliche Therapieoption ist eine Chemotherapie, wobei berücksichtigt werden muss, dass diese doch häufig mit belastenden Nebenwirkungen für Patienten einhergeht. Bis eine klare klinische Indikation für eine Chemotherapie besteht, gibt es für die Patienten in diesem Krankheitsstadium bisher keine explizit zugelassene bzw. von den Leitlinien empfohlene Therapieoption mit klarer Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und anderer patientenrelevanter Parameter. Abirateron schließt somit eine relevante Therapielücke und hat das Potenzial, die Versorgung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom maßgeblich zu verbessern.

Was sind die wesentlichen Therapieziele? Das sind einerseits die Verlängerung des Gesamtüberlebens, aber vor allem auch die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die Verzögerung schwerwiegender Symptome unter Beibehaltung einer möglichst hohen Lebensqualität für die Patienten. Die Evidenz für Abirateron wurde in einer qualitativ hochwertigen doppelblinden, randomisierten Studie mit mehr als 1.000 Patienten erbracht, die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Die Ergebnisse sind sehr robust und über die Analysen hinweg sehr konsistent. In der Gesamtschau bestätigt das IQWiG, wie bereits erwähnt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Dies ist aus unserer Sicht auch absolut gerechtfertigt; denn Abirateron verlängert das Überleben der betroffenen Patienten im Median um fünf Monate – ein in der Onkologie, wie wir denken, nur selten anzutreffender Effekt –, was aus unserer Sicht in einer palliativen Therapiesituation höher als nur „moderat“ einzustufen ist. Es verzögert deutlich den Beginn des Einsatzes einer

Opiattherapie und einer Zunahme tumorbedingter Schmerzen. Zusätzlich wird auch der Beginn einer Chemotherapie im Median um etwa zehn Monate hinausgezögert. Gleichzeitig bleibt die Lebensqualität wesentlich länger als unter der Vergleichstherapie auf einem hohen Niveau erhalten. Und: Diese Effekte werden nicht auf Kosten von schweren Nebenwirkungen erkaufte.

Ich möchte zum Abschluss noch ganz kurz auf vier Aspekte hinweisen, die wir gerne zur Diskussion stellen möchten:

Zeit bis zum Einsatz der Chemotherapie: Dieser Parameter ist vom IQWiG in der Nutzenbewertung leider nicht anerkannt worden, obwohl Abirateron hier deutliche Effekte zeigt. Aus unserer Sicht ist dieser Parameter unbedingt als patientenrelevant zu betrachten, da er mit einem Fortschreiten der Erkrankung und einer zunehmenden Belastung für den Patienten einhergeht.

Lebensqualität: Auch dieser Parameter ist vom IQWiG in der Nutzenbewertung trotz klarer Effekte von Abirateron nicht anerkannt worden. Bei Verwendung eines validen krankheitsspezifischen Fragebogens, wie im vorliegenden Fall, wünschen wir uns, dass strittige methodisch-formale Teilaspekte nicht zu einer Negierung der vorliegenden Evidenz führen. Wir haben das bereits in unserer Stellungnahme umfassend kommentiert, möchten heute jedoch noch eine ergänzende Analyse nachreichen, um letzte Unsicherheiten diesbezüglich auszuräumen.

Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens: Die Aussagewahrscheinlichkeit der vorgelegten Ergebnisse könnte auf Basis der Studiengröße und Repräsentativität der Studienpopulation aus unserer Sicht durchaus mit einem Beleg bewertet werden. Hier sollte berücksichtigt werden, dass klinische Studien in der Onkologie einigen Besonderheiten unterliegen. Die dargestellten Ergebnisse sind über alle Analysen hinweg konsistent, und das Verzerrungspotenzial ist sehr gering. Die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt aufgrund von Unsicherheiten in der Aussage über unerwünschte Ereignisse ist aus unserer Sicht auf jeden Fall nicht gerechtfertigt. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme zusätzliche Analysen eingereicht, die das noch einmal bestätigen.

Zu guter Letzt möchten wir explizit auf die Größe der Zielpopulation hinweisen, da die Diskrepanz hinsichtlich der Patientenzahlen zwischen unserer Berechnung und der des IQWiG auf einer nachweislich missverständlichen Angabe in einer der im Dossier verwendeten Referenzen beruht und daher von zu hohen Prävalenzzahlen in dieser Indikation ausgegangen wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Gesamtschau auf Endpunktebene, insbesondere das sehr stimmige und konsistente Gesamtbild der Evidenz, einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. Als Aussagewahrscheinlichkeit lässt sich aufgrund der Robustheit der zugrundeliegenden klinischen Studiendaten aus unserer Sicht durchaus ein Beleg rechtfertigen, mindestens aber ein Hinweis. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rudolph. – Gibt es Fragen? – Frau Wieseler vielleicht zu den vier Punkten, die angesprochen worden sind?



**Frau Dr. Wieseler:** Beim ersten Punkt „Zeit bis zum Einsatz der Chemotherapie“ ist aus dem Dossier für uns nicht hervorgegangen, nach welchen Kriterien mit der Chemotherapie begonnen wurde. Es war für uns im Dossier nicht ersichtlich, ob es sich um einen – ich sage mal – klinisch greifbaren Zeitpunkt handelt oder ob er zum Beispiel ausschließlich auf eine radiographische Progression zurückzuführen ist. Dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme weitere Angaben gemacht. Das wäre jetzt zu prüfen. Aber das war für uns zu dem Zeitpunkt nicht ersichtlich. Deshalb diese Entscheidung.

Zum Punkt „Lebensqualität“ zunächst folgende Anmerkung: Sie haben Ihre Ausführungen zur Lebensqualität damit begonnen – das gilt auch für den Punkt „Einsatz der Chemotherapie“ –, das IQWiG habe das nicht anerkannt, obwohl es da große Effekte gebe. Bei der Entscheidung, ob ein Endpunkt relevant ist oder nicht, kommt es erst einmal nicht auf das Ergebnis an; vielmehr prüfen wir zunächst, ob dieser Endpunkt geeignet ist, um nach den Kriterien des SGB V einen patientenrelevanten Nutzen abzubilden. Das ist erst einmal unabhängig vom Ergebnis. Aus unserer Sicht wird beim Punkt „Lebensqualität“ aus der Literatur nicht klar, ob das Response-Kriterium, das Sie verwenden, einen für den Patienten spürbaren Effekt abbildet. Das haben wir in unserer Dossierbewertung ausgeführt.

Zum Punkt „Wahrscheinlichkeit“ stellt sich die Frage: Ergibt sich aus der Schwierigkeit, in der Onkologie zum Beispiel zwei Studien anstatt nur eine durchzuführen, automatisch ein Anspruch auf eine höhere Wahrscheinlichkeit? – Diese Diskussion haben wir hier schon öfter geführt. Ich denke, die Wahrscheinlichkeit soll die Sicherheit abbilden, mit der wir das Ergebnis einschätzen können. Die Sicherheit bei nur einer Studie ist eingeschränkt; das ist in der Onkologie nicht anders als in anderen Indikationen. Ich sehe also zunächst keinen Grund, warum wir in dieser Indikation zu einer abweichenden Einschätzung der Ergebnissicherheit kommen sollten. Ob man in der Onkologie eine geringere Ergebnissicherheit akzeptieren muss, das ist eine andere Frage. Aber zunächst: Wenn wir nur eine Studie haben und somit keine Bestätigung eines Ergebnisses, dann liegt hinsichtlich der Evidenz eine Einschränkung vor.

Zu „Größe der Zielpopulation“: Sollte es missverständliche Angaben in der Literatur geben, dann wird man das natürlich noch einmal prüfen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Noch eine ergänzende Frage. Frau Rudolph, Sie hatten eben gesagt, dass Sie zur Lebensqualität einen validen krankheitsspezifischen Fragebogen eingesetzt hätten und dass Sie heute noch eine ergänzende Analyse nachreichen würden. Wie machen Sie das: Tragen Sie gleich mündlich vor, oder haben Sie dazu irgendetwas? Was geschieht jetzt? Das ist ja der Punkt, den Frau Wieseler gerade adressiert hat.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Ich will das ganz kurz beschreiben. Es handelt sich eigentlich nur um ein Blatt, das wir dabei haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wenn es aussagekräftig ist, kann auch ein Blatt reichen.

(Heiterkeit)

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Wir meinen das. – Wie gesagt: Es ist eine ergänzende Analyse. Wir hatten in unserer Stellungnahme schon ausführlich darauf hingewiesen, warum das Response-Kriterium aus unserer Sicht patientenrelevant ist. Wir hatten ja angenommen, dass 10 Punkte Unterschied, 10 Punkte Response auf der FACT-P-Skala eine wesentliche Verschlechterung darstellen, die für den Patienten spürbar ist. Insofern sehen

wir auch die Analyse in der Stellungnahme als aussagekräftig an. Das IQWiG hat in seinen Ausführungen darauf hingewiesen, dass es auch sinnvoll wäre, ein Repeated Measures Mixed-Effects Model für die gesamte Studiendauer zu machen. Das haben wir in der Zeit seit Abgabe der Stellungnahme bis heute gemacht und würden das gerne als ergänzende Information nachreichen. Wir stellen Ihnen das gerne so zur Verfügung, können das aber auch noch per E-Mail einreichen, damit Sie das auch als Datei haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet jetzt die Fragen, die Frau Wieseler gestellt hat? Es geht insbesondere um die Zeit bis zum Einsetzen der Chemotherapie: Wie ist das bestimmt worden? Von welchen Kriterien sind Sie ausgegangen?

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Ich will mich zumindest zum ersten Punkt „Zeit bis zur Chemotherapie“ äußern, und zwar zu den Kriterien für die Indikation einer Chemotherapie. Dazu muss man sagen, dass solche in der Studie nicht vorgegeben waren, weil die Indikation Chemotherapie teilweise erst wesentlich später im Verlauf gestellt wurde, als der Therapieabbruch schon erfolgt ist. Das heißt, die Abbruchkriterien für eine Therapie mit Abirateronacetat oder mit Placebo und Prednison waren nicht die gleichen Kriterien wie für die Indikation Chemotherapie. Das zeigt sich ja auch schon daran, dass es hinsichtlich der Zeit bis zur Progression und hinsichtlich der Zeit bis zur Chemotherapie deutliche Unterschiede gibt.

Letztendlich müssen wir aber davon ausgehen, dass die Indikationskriterien für eine Chemotherapie relativ klar sind. Diese sind auch von den Leitlinien vorgegeben: Sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der EAU-Leitlinie ist klar vorgegeben, und zwar mit dem höchsten Evidenzlevel, das wir haben, dass die Chemotherapie dann indiziert ist, wenn die Patienten symptomatisch sind. Deswegen ist unserer Meinung nach auch der Kritikpunkt nicht gültig, dass die Indikation in der Regel aufgrund von Kriterien oder aufgrund von Biomarkern gestellt wird, die der Patient nicht merkt. In den meisten Fällen erfolgt die Indikation für eine Chemotherapie dann, wenn der Patient symptomatisch ist, in seltenen Fällen, wenn der Patient eine hohe Progressionsneigung hat, die sich in der Bildgebung zeigt, und auch nur dann, wenn daraus relativ schnelle Konsequenzen drohen. Aber prinzipiell ist davon auszugehen, dass die Chemotherapie dann indiziert und auch durchgeführt wird, wenn eine Symptomatik bei den Patienten vorliegt. Das können wir für die Studie so zumindest erwarten, egal, ob die Indikation vom Prüfarzt oder im weiteren Verlauf der Studie bzw. nach Therapieabbruch gestellt wurde.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es Nachfragen? – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich habe dazu eine Nachfrage. Ich verstehe das so, dass es im Protokoll keine Vorgaben für die Chemotherapie gab und dass Sie auch keine Analyse haben, die die Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der Chemotherapie beschreibt. Sie beziehen sich hier auf die Leitlinien. Das ist jetzt meine Interpretation Ihrer Aussage.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Das sehen Sie richtig. Es ist so, dass die Indikation für eine Chemotherapie dadurch, dass wir in diesem sehr frühen Stadium des mCRPC sind, erst im weiteren Therapieverlauf erfolgt, zumindest in den meisten Fällen. Deshalb waren auch keine Vorgaben im Studienprotokoll vorhanden. Es wurde zwar im Follow-up erfasst, aber das gilt nicht für die Gründe für die Indikation der Chemotherapie. Wir können

natürlich sagen, dass bei einem Teil der Patienten eine klinische Progression unter Abirateronacetat stattgefunden hat und dass das bei dem Teil der Patienten dann auch die Indikation für eine Chemotherapie gewesen sein kann, aber für den Großteil der Patienten, die erst im weiteren Verlauf die Chemotherapie erhalten haben, haben wir diese Kriterien nicht erfasst. Wir gehen davon aus, dass es in der klinischen Realität so ist – ich denke, da werden mir die meisten zustimmen –, dass eine Indikation für Chemotherapie in der Regel bei einem symptomatischen Patienten vorliegt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wie sehen das die Kliniker? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Gerade wurde – ich zitiere – von Evidenz der höchsten Stufe gesprochen. Das bezieht sich auf zwei Studien, die beide 2004 publiziert worden sind. Da waren die Eingangskriterien so, wie Sie das gerade zitiert haben: Patienten, die symptomatisch waren, konnten mit Chemotherapie behandelt werden. Das waren die Studien, in denen Docetaxel gegen Mitoxantron getestet wurde, die dann zur Zulassung von Docetaxel geführt haben.

Kritisch muss man sagen, dass es einen weichen Punkt in diesen Studien gab, nämlich dass auch Patienten, die massiv progredient waren – das ist ein bisschen vage definiert mit PSA-Progress, ich glaube in drei aufeinanderfolgenden Messungen –, als Kriterium genommen wurden. Dadurch ist das ein bisschen weich. Im Nachhinein ist es jetzt schwierig. Ich glaube, man hätte es in der Dokumentation erfassen können. Wenn es nicht erfasst worden ist, kann man es nachträglich nicht gut einführen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich sehe das auch ein bisschen kritischer, als Sie das dargestellt haben, da ich, so wie Herr Wörmann, diese Patienten permanent behandelt habe und auch gesehen habe, wie Kollegen sich in dieser Situation entscheiden. In der Leitlinie, die Sie zitiert haben, steht auch: bei asymptomatischen Patienten, wenn viszerale Metastasen auftreten, wenn ein relativ rascher Progress eintritt. So wird es auch im klinischen Alltag gehandhabt. Wir wissen alle, dass diese Leitlinien für uns hilfreich sind, aber dass das ärztliche Verhalten nicht immer davon bestimmt wird. Von daher glaube ich, dass der Zeitpunkt bis zum Beginn der Chemotherapie unter den Kautelen, wie Sie das jetzt ausgewertet haben, wirklich kein sehr günstiger Zeitpunkt war.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Ich möchte da noch ganz kurz ergänzen. Es stimmt natürlich, dass in den Leitlinien steht, dass in gewisser Weise auch bei den asymptomatischen Patienten eine Chemotherapie möglich ist, allerdings mit dem niedrigsten Grad der Empfehlung, den es überhaupt gibt, da es dazu keine wirklich klare evidente Lage gibt. Das basiert auf den zwei Studien, die Sie angesprochen haben, der SWOG-Studie und der TAX 327, obwohl da natürlich auch asymptomatische Patienten eingeschlossen waren. Es wird in den Leitlinien im Moment die klare Empfehlung gegeben, dass das Kriterium ist, dass der Patient symptomatisch ist. Aus der klinischen Routine, wie ich sie als Urologin wahrgenommen habe und wie ich das über zehn Jahre hinweg auch angewandt habe, wurde in den überwiegenden Fällen der Patient mit Chemotherapie behandelt, wenn er symptomatisch ist. Es mag natürlich auch bei viszeraler Metastasierung, die der Patient vielleicht per se nicht merkt, auch mal der Fall sein; aber das sind die wenigsten Patienten. Dazu haben wir übrigens auch schon bei der Anhörung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zahlen vorgelegt.

Da hatten wir schon damals geschaut, wie viele Patienten wirklich in einem asymptomatischen Stadium behandelt werden. Die Zahl lag im Bereich von 10 Prozent. Das heißt, überwiegend werden die Patienten wirklich ganz klar im symptomatischen Stadium behandelt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Innerlich strahle ich gerade, weil ich im S3-Prozess genau das formuliert hatte. Ich war damals zuständig für diese Formulierung. Es ist schön, wenn man hier so zitiert wird.

Worum es inhaltlich geht, ist: Wir ringen darum, wie wir hier Morbidität erfassen können. Das haben wir schon öfter getan. Man muss kritisch sagen: Im praktisch-klinischen Alltag orientiert man sich oft an PSA. Ich bin sehr dankbar, dass das in der Studie nicht am Laborwert durchgeführt wurde, sondern dass man wirklich versucht hat, sich dem klinischen Bild zu nähern. Ich glaube – wir haben es gerade leise unter uns diskutiert –, Bauchschmerzen haben wir immer dabei. Auch „Opiatbedarf“ ist ein bisschen ein weicher Parameter, aber es ist zumindest einer, der ganz klar ein patientenbezogener Endpunkt ist. Insofern kommt das dem ziemlich nahe. Ich glaube, das ist eine Abwägung, ob man „Beginn einer Chemotherapie“ gewählt hätte. Ich fühle mich wohler, dass das nicht als finaler Endpunkt genommen wurde, auch für die Bewertung nicht, weil auch ein weicher Punkt drin ist: Wenn ich jemandem keine Chemotherapie gebe, dann gibt es auch andere Kriterien, warum ich das nicht tue; insofern ist das nicht immer nur positiv zu formulieren. Im Moment diesen Punkt „Opiatbedarf“ zu nehmen, damit kann ich ganz gut umgehen, selbst wenn man dabei ein bisschen Bauchschmerzen hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, waren Ihre Fragen damit beantwortet?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Wir würden gerne zur Lebensqualität kommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne. Bitte schön.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Ich möchte noch einmal auf die Response-Kriterien eingehen, die beim FACT-P verwendet worden sind. In der IQWiG-Stellungnahme wird darauf Bezug genommen, dass vor allem Laborparameter eine Rolle gespielt haben, um eine Minimal Important Difference zu definieren. In der Studie von Cella, 2009, sieht man ganz klar, dass Hämoglobin und andere Laborparameter wirklich eine Rolle gespielt haben; zusätzlich kommt aber noch hinzu, dass die Überlebenszeit und die Schmerzprogression eine Rolle gespielt haben, um diese Minimal important Difference zu definieren. Aus unserer Sicht sind diese 10 Punkte, die gewählt worden sind, in der Tat als sehr patientenrelevant anzusehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Erhardt. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen vonseiten der Bänke? – Den Punkt „Chemotherapie“ hatten wir abgehandelt. Zum Punkt „Lebensqualität“ haben wir gerade diese Tabelle gesehen, die hoffentlich so aussagekräftig ist, dass sie viele Worte erübrigt. Zum Punkt „Wahrscheinlichkeit“ – Frau Wieseler hatte eben schon das Thema Beleg angesprochen –: Es stellt sich die Frage, ob man im Bereich der Onkologie wegen der relativ kleinen Gruppen immer sagen kann, eine Studie,

wenn sie auch robust und mit geringen Verzerrungspotenzialen ausgestattet ist, reiche aus, um generell einen Beleg zu begründen. Das ist eine Frage, die wir diskutieren müssen.

Am Anfang war aber noch als vierter Punkt „Größe der Zielpopulation“ aufgeworfen worden. Von Ihnen ist vorgetragen worden, dass es dort offensichtlich einen technischen Fehler gegeben habe, dass das IQWiG sich auf irgendeine Publikation bezogen habe, in der ein Schreibfehler vorkommt. Es ist mir im Vorfeld auch schon zugetragen worden, dass hier offensichtlich eine Unrichtigkeit besteht. Vielleicht können Sie das noch einmal präzisieren.

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Die Zielpopulation bezieht sich ja auf metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Es ist natürlich schwierig, hierfür exakte Zahlen zu finden. Wir mussten uns dem nähern und haben sozusagen alle Prostatakarzinompatienten genommen und geguckt, wie viel Prozent davon metastasiert, wie viele kastrationsresistent und wie viele dann im Stadium „asymptomatisch“ bzw. „mild symptomatisch“ sind – und dann noch den GKV-Anteil daran.

Das IQWiG hat dem im Prinzip zugestimmt, hat das als plausible Vorgehensweise angesehen, hat dann aber, sozusagen als Gegenprobe, die Schritte umgedreht und erst die kastrationsresistenten Patienten und dann die metastasierten Patienten herausgerechnet. Bei der Definition bzw. bei der Ableitung der Prävalenz der kastrationsresistenten Patienten hat sich das IQWiG auf eine Quelle bezogen, die wir selber im Dossier angegeben haben, allerdings eher aus Vollständigkeitsgründen, aber nicht weiter verwendet haben, weil wir eben den anderen Ansatz genutzt haben. In dieser Quelle ist die sogenannte Prävalenz der Patienten, die kastrationsresistent sind, mit 10 bis 20 Prozent angegeben. Das steht so in der Quelle: Prävalenz 10 bis 20 Prozent. – Wir hatten es auch so übernommen. Wenn man allerdings noch einmal in die Quelle schaut, dann sieht man, dass es eigentlich keine wirkliche Prävalenz ist in dem Sinne, dass man geschaut hätte, wie viele gerade in diesem Jahr prävalent mit Kastrationsresistenz sind, sondern die Autoren schreiben da selber: Es handelt sich um die Patienten, die in dem Pool der Prostatakarzinompatienten innerhalb von fünf Jahren kastrationsresistent werden. Das heißt, eigentlich ist es eine Fünfjahresinzidenz, und man darf diese 10 bis 20 Prozent nicht auf ein Jahr hochrechnen. Wenn man diese Fünfjahresinzidenz auch als Fünfjahresinzidenz betrachtet und dann auf ein Jahr herunterrechnet, ist man bei 2 bis 4 Prozent und damit bei fast identischen Zahlen, wie wir sie geliefert haben, das heißt bei einer Größenordnung von circa 15.000 Patienten und nicht bei 28.000 bis 78.000 Patienten, wie das IQWiG ausgeführt hat. Aus unserer Sicht ist es einfach ein Fehler der Autoren dieser Quelle. Sie sprechen von Prävalenz, obwohl es eigentlich keine Prävalenz ist, sondern etwas anderes.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich weiß gar nicht, von wem ich das gehört habe; aber das wurde schon von irgendeiner Seite an uns herangetragen. Wir haben uns das auch schon einmal angeschaut. Es ist nach meinem Eindruck in der Tat so, dass hier eine falsche Terminologie in der Publikation verwendet worden ist. Wir werden das prüfen; das kann man dann entsprechend feststellen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Ich muss ein Stück zurückgehen; denn ich habe noch eine Frage zum Schaden, zu den Unsicherheiten, die das IQWiG gesehen hat, weil ich das wichtig finde. Ein Punkt, der benannt wurde, zumindest von Ihnen, ist ja, dass es nicht adjustiert war für die entsprechende Therapiedauer. Das war zumindest das, was Sie in der Stellungnahme als vordringlichen Punkt adressiert hatten. Wir haben hier ja ein längeres Überleben unter Abira-

teron. In welche Richtung könnte dieser Effekt verzerrt werden? Das ist die eine Frage. Die andere Frage ist: Haben Sie da auch noch etwas nachgereicht? Wir haben keine Auswertungen dazu gefunden. Gibt es noch andere Punkte, die Sie da jetzt noch adressieren möchten?

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Danke für die Nachfrage. – In der Tat hatten wir hier nicht adjustiert. Die Behandlungsdauer bei Abirateronacetat beträgt im Schnitt 14 Monate im Gegensatz zur Vergleichstherapie, wo es acht Monate sind. Das heißt, die Patienten sind deutlich länger mit Abirateronacetat behandelt worden. Bei einer längeren Behandlung geht man normalerweise davon aus, dass mehr Events, mehr Ereignisse, stattfinden können. In der Tat hat sich herausgestellt, dass sowohl im Vergleichsarm als auch im Abirateronacetat-Arm gleich viele oder beinahe gleich viele Ereignisse stattgefunden haben. Man hätte durch die längere Behandlungsdauer eigentlich erwartet, dass Abirateronacetat mehr Ereignisse zeigt. Dadurch, dass das nicht gezeigt worden ist, ist unserer Meinung nach das Ergebnis eher eine konservative Schätzung für Abirateronacetat. Wir haben es nicht für notwendig gehalten, eine Adjustierung vorzunehmen, weil dies die konservativste Möglichkeit ist, die wir darstellen konnten. Wir sind aber trotzdem auf den Vorschlag des IQWiG eingegangen, die Zeit-bis-zum-Event-Analyse nachträglich einzureichen. Das haben wir auch in der Stellungnahme gemacht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Genauso habe ich es eingeschätzt. Sie würden also sagen, dass Sie die Schadensereignisse von Abirateron eher überschätzt als unterschätzt haben. Das war der Grund, weshalb Sie das nachgereicht haben.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Richtig.

**Frau Dr. Müller:** Okay, das war meine Frage. Und die Daten sind jetzt entsprechend nachgereicht?

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Genau.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine Frage zu dem Endpunkt „Bedarf an Opiaten“. Zum einen hat mich verwundert, dass als Bedarfsmedikation auch Bisphosphonate zugelassen waren. Da stellt sich die Frage: Inwieweit hat das Einfluss? Zum anderen stellt sich ja auch immer die Frage, was in dem jeweiligen Land zur Verfügung steht. Stehen nur Opiate als Schmerztherapie zur Verfügung, geht man natürlich auch im leichten Stadium da hinein. War eine Schmerztherapie vorgegeben, standardisiert, oder war das frei? Gibt es Unterschiede zwischen Mittel-, Westeuropa und anderen Ländern in diesem Punkt?

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Zur berechtigten Frage, inwiefern auch der Bisphosphonatgebrauch Einfluss hatte, zum Beispiel auf die Zeit bis zur Opiattherapie: Es ist so, dass tatsächlich ein Einfluss vorhanden ist. Bisphosphonate zögern die Zeit bis zur Opiattherapie hinaus, was ja auch nicht verwunderlich ist; denn der Bisphosphonatgebrauch

hat ja den Sinn, Skeletal Related Events und die Symptomatik des Patienten zu verhindern. Von daher ist es nicht verwunderlich, dass auch die Zeit bis zur Opiattherapie hinausgezögert wird. Wir haben das aber trotzdem noch einmal multivariat adjustiert und geschaut, ob es Einfluss hat auf die Wirksamkeit von Abirateron im Hinblick auf diesen Endpunkt. Das konnten wir nicht belegen. Das heißt, der Einfluss von Abirateron bleibt weiterhin signifikant für den Zeitpunkt „Zeit bis zur Opiattherapie“ und auch für alle anderen Endpunkte, selbst wenn wir multivariat den Bisphosphonatgebrauch mit einschließen.

**Frau Dr. Grell:** Kurze Zwischenfrage: Wo haben Sie das dargelegt? – Einfach, damit ich es schneller finde.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Ich muss jetzt einmal kurz nachsehen, ob wir es in der Stellungnahme haben. – In der Stellungnahme haben wir es nicht. Wir können es aber nachliefern. Ich dachte, im Dossier wäre es im Wortlaut drin, allerdings nicht tabellarisch; ich bin mir jetzt aber nicht hundertprozentig sicher. Wir können die Analyse natürlich nachliefern.

Zu dem zweiten Punkt, ob es irgendwelche Unterschiede in den einzelnen Ländern oder Zentren gab. Wir haben das untersucht, da die Studie multizentrisch war und auch in verschiedenen Ländern stattgefunden hat, in 151 Zentren in 12 Ländern auf verschiedenen Kontinenten. Da gab es keinen Einfluss, weder in Adjustierung auf den Arzt oder auf das Prüfzentrum noch auf einzelne Länder oder Kontinente.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Ich würde noch ganz kurz etwas zur Verteilung der Bisphosphonatgabe in den Studienarmen sagen. In dieser Studie war es ja so: Wenn die Patienten zu Studienbeginn bereits auf Bisphosphonate eingestellt waren, durfte die Therapie weitergeführt werden. Unter der Therapie durfte keine neue Bisphosphonatgabe stattfinden. Zu Beginn der Studie hatten etwa 36 Prozent der Patienten bereits Bisphosphonate. Das ist auf beide Arme gleich verteilt; das heißt, es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es sollte also in dieser Hinsicht keine Verzerrung in Richtung des einen oder des anderen Arms stattgefunden haben. Auch die Gabe von Bisphosphonaten über den ganzen Studienzeitraum hinweg ist sehr konstant. Das nimmt natürlich gegen Ende der Studie ab. Aber das liegt einfach daran, dass auch Patienten im Laufe der Studie verstorben sind. Das ist aber konstant in beiden Behandlungsarmen so.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Grell?

**Frau Dr. Grell:** Völlig. – Wo finde ich das im Dossier?

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Das ist sowohl im Dossier als auch in den klinischen Studienreports enthalten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell muss suchen. Man sagt nicht, wo es steht.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Unter „Opiattherapie“ steht, dass wir getestet haben, und da wird dann auf den Studienreport verwiesen. Also, dort ist es aufgeführt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte noch einmal auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen. Ich weiß nicht, ob ich Sie da gerade missverstanden habe: Ist es richtig, dass es we-

gen der längeren Beobachtungszeit unter Abirateron zu einer Verzerrung zuungunsten von Abirateron kommt? Jetzt meine ich Sie so verstanden zu haben, dass man trotzdem keinen Unterschied sieht zwischen den Gruppen. Das kann ich so nicht sehen. Ich sehe im Dossier in dieser zugegebenermaßen verzerrten Situation einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Abirateron für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das war ja auch das Problem, das wir hatten. Für uns war unklar, ob dieser Unterschied allein durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer zustande kommt oder ob er bestehen bleibt, wenn man eine Adjustierung vornimmt. Deshalb konnte ich Ihre Aussage gerade nicht nachvollziehen. Wir sehen da einen statistisch signifikanten Nachteil für Abirateron.

Sie haben in der Stellungnahme die Time-to-Event-Analyse vorgelegt. Da bleiben zwei statistisch signifikante Effekte bestehen, zum einen für die Ödeme und zum anderen für die Herzinsuffizienz. Auch nach Korrektur der unterschiedlichen Beobachtungszeit haben wir nach wie vor diese Effekte.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Für die Gesamtrate der Nebenwirkungen ist ein Vorteil von Abirateron statistisch nachgewiesen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, richtig.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** In der Gesamtrate gibt es also weniger Nebenwirkungen in den Analysen, die wir nachgereicht haben.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, und mehr bei der Herzinsuffizienz und den Ödemen.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Richtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist das jetzt okay, Frau Wieseler?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, ich wollte nur die Diskrepanz in dieser Aussage klären.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ist klar. – Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich habe eine Frage zur Knochendichte, die im Risikomanagementplan von den potenziellen Risiken in die Sicherheitshinweise gewandert ist. Welche Gründe gab es dafür? Sahen Sie so viele Signale?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer antwortet?

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Es ist so, dass wir in Bezug auf die Frakturen, wenn wir uns das jetzt in der 302-Indikation anschauen, keine erhöhte Rate gefunden haben. Da gab es überhaupt keinen signifikanten Unterschied zwischen Abirateronacetat und Placebo und Prednison. Natürlich ist eine geringere Knochendichte in gewisser Weise zu erwarten bei Patienten, die unter Androgendeprivation und unter der Therapie mit Abirateronacetat stehen. Deswegen wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass theoretisch die Möglichkeit besteht, dass durch die verringerte Knochendichte vermehrt Frakturen auftreten. Das war aber in der 302-Indikation nicht der Fall.

Zu den Skeletal Related Events: Die Patienten sind noch in einer eher frühen Indikation. Da hatten wir keine Fälle. Die Skeletal Related Events waren also nicht häufiger im Abirateronacetat-Arm, unabhängig von der Adjustierung auf die Therapiedauer. Selbst wenn man die



Gesamtrate nicht auf die Therapiedauer adjustiert, was ja einen negativen Ausschlag für Abirateron geben könnte, ist es so, dass da kein Unterschied zu finden ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Nahnauer? Sie hatten ja eigentlich etwas anderes gefragt.

**Frau Dr. Nahnauer:** Nicht wirklich. – Wenn Sie ausführen, dass Sie keine erhöhte Frakturrate sehen, verwundert der Switch im Risiko-Management-Plan.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Ich kann es Ihnen jetzt auch nicht sagen. In der Fachinfo wird darauf als potenzielles Risiko aufgrund einer zu erwartenden verminderten Knochendichte hingewiesen. Aber wir haben diese Daten aus den Studien nicht. Insofern kann ich diese Frage ehrlich gesagt nicht ganz adäquat beantworten. Aber, wie gesagt, aufgrund der Ergebnisse aus der 302 können wir definitiv sagen, dass keine höhere Frakturrate aufgetreten ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Bartmann, bitte.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich möchte bezüglich der M0-Patienten nachfragen. Es war ja ein relativ hoher Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Meine Frage geht eher in Richtung Kliniker: Entspricht das in etwa dem Anteil, der auch so außerhalb der Studie zu erwarten wäre, oder haben Sie auch in der Studie selber Unterschiede festgestellt?

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage ganz verstanden habe. Die Patienten in der Studie sind alle metastasiert, das heißt, es sind keine M0-Patienten dabei. 80 Prozent haben Knochenmetastasen, und insgesamt 50 Prozent der Patienten haben auch metastasierte Lymphknoten. M0-Patienten kommen für Abirateronacetat nicht infrage.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich hatte die Daten so verstanden, dass es alles metastasierte Patienten sind, dass sie aber lokoregionär metastasiert sind, also keine Fernmetastasen haben. Ist das nicht der Fall, waren die alle M1? – Dann habe ich die Zahlen falsch interpretiert.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Hierzu kann ich vielleicht noch ganz kurz ergänzen. In den Daten sind natürlich Lymphknotenmetastasen aufgeführt. Das sind aber Patienten im Stadium M1a oder, ergänzend Lymphknotenmetastasen, auch im Stadium M1b. Aber es sind keine N1-Patienten, also nodal positive Patienten ohne M1-Status vorhanden. Also, es sind definitiv 100 Prozent der Patienten im Stadium M1.

**Herr Dr. Bartmann:** Vielen Dank für die Klarstellung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich schaue noch einmal in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Urban.

**Frau Dr. Urban:** Ich möchte gerne wissen, ob an Ihrer Studie auch deutsche Zentren beteiligt waren und wann mit der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens zu rechnen ist.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Es waren zehn deutsche Zentren beteiligt. Mit der finalen Auswertung rechnen wir im Laufe des kommenden Jahres, im ersten oder zweiten Quartal 2014, also mit nachfolgenden Auswertungen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Rudolph, bitte.

**Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):** Ich habe eine ganz kurze Anmerkung. Ich möchte Frau Nahnauer anbieten, dass wir die Information nachreichen, wenn das in Ordnung ist.

(Frau Dr. Nahnauer: Gut!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es Fragen? – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** An Herrn Professor Wörmann oder Herrn Professor Ludwig die Frage: Wie repräsentativ ist diese Studie in Ihren Augen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, dass diese Studie sehr repräsentativ ist, weil wir in den letzten Jahren, seit Zytiga<sup>®</sup>/Abirateron zugelassen ist, schon gesehen haben, dass die Kollegen, gerade auch im ambulanten Bereich, Gründe gefunden haben, dass sie bei Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet waren, Abirateron vorher einsetzen konnten. Wir haben schon vorher gesehen – das war auch in der letzten Nutzenbewertung, dass es nach einer Chemotherapie eingesetzt werden sollte, aber bei Kontraindikation auch früher –, dass eine ganze Reihe von Patienten schon früher Abirateron bekommen haben, was als Kontraindikation gewertet worden ist; dazu müssten die Kassen eigentlich auch Daten haben. Es ist eine Abstimmung mit den Füßen gewesen, weil es so viel besser verträglich ist als Chemotherapie. Insofern ist das, was hier herausgekommen ist, ganz logisch.

Ich muss trotzdem leise sagen: Ich bin nicht völlig glücklich mit der Qualität der Studie, was das Follow-up angeht. Ich halte die Cross-over-Daten leider für unplausibel. Dass nur 5 oder 10 Prozent der Patienten bei Progress, wo Cross-over erlaubt war, Cross-over bekommen haben, finde ich schwierig. Ich finde es wichtig, dass nach einer längeren Nachbeobachtung dazu Stellung genommen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Erhardt dazu, dann Herr Professor Ludwig.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Den niedrigen Wert beim Cross-over kann ich vielleicht damit erklären, dass nach der zweiten Interimsanalyse entschieden wurde, dass die Studie entblindet wurde. Das erste Cross-over fand am 7. Mai statt. Die Studie wurde für die dritte Interimsanalyse am 20. Mai geschlossen. Das heißt, innerhalb dieser ganz kurzen Zeit konnten nur wenige Patienten auf den Cross-over wechseln. Dabei muss man auch in Betracht ziehen, dass sehr viele Patienten schon vorher in der Folgetherapie waren, die dann für das Follow-up gar nicht mehr infrage gekommen sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zur Frage der Repräsentativität muss man sagen: Die Studie ist so repräsentativ, wie Zulassungsstudien halt sein können. Das mediane Alter liegt deutlich unter dem medianen Alter der Patienten mit Prostatakarzinom von 70 Jahren. Aber das gilt natürlich auch für die anderen Wirkstoffe, die in letzter Zeit zugelassen wurden.

Natürlich sind – da kann ich vielleicht gleich zu unserer Einschätzung übergreifen – die finalen Daten extrem wichtig. Ich konnte den Ausführungen zu den Nebenwirkungen nicht so ganz folgen. Wenn Sie einen Wirkstoff einsetzen, der eindeutig eine mineralokortikoide Wir-

kung hat, dann werden Sie natürlich mehr unerwünschte Wirkungen haben. Diese sind gut dokumentiert, und jeder, der mit dem Wirkstoff Erfahrung hat, weiß, dass sie auftreten. Von daher interessiert mich, ehrlich gesagt, diese mehr oder weniger doch sehr positive Einschätzung der Nebenwirkungen nicht so sehr. Natürlich ist das Risiko, unerwünschte Wirkungen zu erleiden, höher als unter einer Prednisolon-Therapie und einer Fortsetzung der Androgendeprivation. Auch da, glaube ich, müssen wir vernünftige Daten abwarten.

Wir haben in unserer Stellungnahme klar geäußert, was wir von dem Endpunkt „Beginn der Opiattherapie“ halten. Das Verzerrungspotenzial ist in einer doppelblinden Studien natürlich gering. Aber das ist ein Endpunkt, der weder bei den Patient-reported Outcomes noch bei den Empfehlungen der EMA zu Endpunkten auftaucht – mit gutem Grund. Seien Sie mir nicht böse, Frau Brookman-May, aber als jemand, der sich 20 Jahre lang sehr intensiv mit der Tumorschmerztherapie beschäftigt hat, kann ich mir nur schwer vorstellen, dass es Ihnen gelingt, in einer derartigen Studie die Entscheidung, wann ein einzelner Doktor mit dem Einsatz von Opiaten beginnt, so zu standardisieren, dass dieser Endpunkt eine verlässliche Aussage liefert. Das heißt nicht, dass ich bezweifle, dass Sie unter diesem Wirkstoff möglicherweise diesen Effekt gesehen haben, aber es ist insgesamt kein guter Endpunkt, auch für die Vergleichsgruppe nicht. Den Nutzenbeleg hinsichtlich des Patientennutzens auf diesem Endpunkt zu basieren, halte ich für sehr problematisch. Ihnen werden all die Studien bekannt sein, die versucht haben, zu reproduzieren, wie die WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie umgesetzt werden. Dass Sie das dann in einer multinationalen Therapie so umsetzen können, dass Sie diesen Parameter wirklich aussagekräftig auswerten, bezweifle ich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – An dieser Stelle eine kurze Nachfrage. Sie von der AkdÄ empfehlen auch die Befristung einer Entscheidung auf zwei Jahre, um im Hinblick auf unerwünschte Nebenwirkungen noch zusätzliche Daten generieren zu können und eine längerfristige und validere Aussagesicherheit zu gewinnen, um dann noch einmal über die Frage nachdenken zu können: Haben wir es mit einem Anhaltspunkt zu tun, oder kann man es dann möglicherweise höher bewerten? Oder habe ich die AkdÄ da falsch verstanden?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Nein. Ich glaube, eine Befristung ist aus verschiedenen Gründen absolut notwendig – wir haben das ja zum Teil auch ausgeführt –: Wir würden gerne die finalen Daten sehen wie auch die Auswertungen, die Sie offensichtlich noch zu den Nebenwirkungen vorlegen, sowie natürlich die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wir alle wissen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität multidimensional ist und nur wenige dieser Dimensionen wirklich Patientensymptome widerspiegeln. Da muss man sich wirklich die Daten noch einmal gründlich anschauen.

Ein ganz wesentlicher Aspekt: Wir alle freuen uns sehr über die zusätzlichen Therapieoptionen in dieser Situation des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, aber wir sind in einer Situation des Umbruchs. Wir wissen derzeit nicht, welches die geeignete Chemotherapie in dieser Situation ist; dazu laufen Studien; Sie kennen die. Wir wissen nicht, was die geeignete Hormontherapie ist. Es gibt weitere Konkurrenten auf dem Markt, deren Studien laufen. Ich glaube, in dieser Situation, auch unter dem Aspekt der Versorgungsqualität unserer Patienten, ist es geradezu unverzichtbar, dass man in zwei Jahren eine erneute Nutzenbewertung mit den dann vorliegenden Daten vornimmt, möglicherweise auch mit Daten von Konkurrenten, die bis dahin dann entsprechende Studien vorgelegt haben. Die

Prognosen, welcher denn nun der beste Androgenblocker sein wird, sind ja im internationalen Sprachraum durchaus unterschiedlich.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Erhardt, bitte schön.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Ich darf ganz kurz auf die EMA zurückkommen. In der Tat: Die EMA hat den Endpunkt „Time to Opiate Use“ als sehr validen und sehr hohen Endpunkt eingeschätzt, auch in Kombination mit allen anderen Endpunkten. Sie hat das Gesamtüberleben im Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben, aber auch in der Konsistenz und der Robustheit der Daten der anderen Endpunkte wie „Zeit bis Opiate“, „Zeit bis Chemotherapie“ und „Lebensqualität“ zusammengefasst und somit auch ihren Entschluss gefasst, Abirateronacetat in der Indikation auf Basis der Daten, die momentan vorliegen, zuzulassen, einfach weil sie an die Daten glaubt und weil die Daten so robust sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Entschuldigen Sie bitte, darauf muss ich einfach antworten. Es hat sich bei der Zulassung onkologischer Wirkstoffe durch die EMA in den letzten 15 Jahren herausgestellt, dass sich nicht alle Daten, an die die EMA glaubt, später im klinischen Alltag als valide erwiesen haben.

Zweitens. Ich weiß nicht, ob Sie die neue Guidance zur Untersuchung von tumorösen Wirkstoffen kennen. Da taucht der Endpunkt „Beginn einer Opiattherapie“, den Sie eben genannt haben, unter den PROs, Patient-reported Outcomes, nicht auf – ich finde, mit gutem Grund, weil es für mich kein wirklich valider Endpunkt ist. Es wird vielmehr betont, dass es extrem wichtig ist, die PROs gründlich anhand verschiedener validierter Skalen zu untersuchen. Da ist gerade „Beginn der Opiattherapie“, glaube ich, kein ganz valider Endpunkt. Von daher ist die Einschätzung durch die EMA, was bei einem einzelnen Wirkstoff valide ist und was nicht, für mich nicht das, was in der Bibel steht. Seien Sie mir nicht böse.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich ergänze der guten Ordnung halber, dass selbst das, was in der Bibel steht, gewissen Wandlungen unterworfen ist, Herr Ludwig, nur damit hier jetzt nicht ein neues Postulat der evidenzbasierten Wissenschaftlichkeit aufgestellt wird. Aber Sie haben recht mit dem, was Sie sagen. – Ich frage: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ja, bitte schön.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Ein kurzer Punkt dazu, Herr Ludwig. Zum einen: Die Patient-reported Outcomes haben wir mithilfe des BPI und auch mithilfe des FACT-P erfasst. Das sind die eigentlichen Patient-reported Outcomes, die wir erfasst haben. „Time to Opiate Use“ mag natürlich auch von Patienten berichtet werden, aber es ist per definitionem kein eigentlicher Patient-reported Outcome-Parameter, es ist einfach einer unserer sekundären Endpunkte. Natürlich stimme ich auch zu, dass die Objektivität hinsichtlich des Beginns der Opiattherapie infrage gestellt werden kann. Ich denke, da gibt es individuelle Unterschiede, auch was die Verordnung einzelner Ärzte angeht. Dennoch halten wir uns in der Regel an das WHO-Stufenschema und werden zumindest einem Patienten keine Opiattherapie verweigern, der diese braucht und mit NSAR nicht mehr auf seine Schmerzen hin einzustellen ist. Insofern sehen wir da kein großes Verzerrungspotenzial und haben übrigens multivariat keinen Einfluss durch Zentren, Studienärzte oder einzelne Länder gefunden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht kann ich da noch ergänzen; Sie haben gerade auf den BPI, die Zeit bis zur Schmerzprogression, hingewiesen. Das wäre auch ein Endpunkt, den wir lieber verwendet hätten. Da gebe ich Ihnen vollkommen recht, Herr Ludwig. Auch hätten wir natürlich lieber die direkte Beschreibung des Schmerzes durch den Patienten verwendet als den Punkt „Zeit bis zur Opiattherapie“. Das war aus unserer Sicht nicht möglich, weil dieser Endpunkt potenziell dadurch verzerrt war, dass er bei einer zweiten Visite bestätigt werden musste und nicht abgedeckt war, dass in dieser Zeit die Analgetika-Dosis erhöht werden konnte. Das hat sich für uns so im Dossier dargestellt. Gleichzeitig haben wir aber auch versucht – darauf hat Herr Wörmann schon hingewiesen –, in dieser Situation Morbidität abzubilden. Deshalb dann dieser Rückgriff auf die Zeit bis zur Opiattherapie.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Hinsichtlich der Anmerkung, die Sie gemacht haben, dass der Analgetika-Verbrauch innerhalb des BPI zwischen den Visiten hätte ansteigen können, möchte ich gerne darauf verweisen, dass der BPI diese Frage abdeckt. Das heißt, wenn es zu einem Anstieg der Analgetika gekommen ist, kommt es auch automatisch zu einem Anstieg des BPI. Das heißt, das ist damit abgedeckt, und das wird nicht irgendwo verdeckt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Es mag sein, dass Sie das gemessen haben. Aus unserer Sicht war das aber in Ihrem Response-Kriterium nicht enthalten. Das Response-Kriterium hieß: Verschlechterung des Schmerzes und gleichzeitig keine Verringerung der analgetischen Medikation. In der Response war nicht drin, dass es auch nicht zum Anstieg kommen durfte.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Es ist richtig; das Response-Kriterium bezieht sich auf die eine Frage des BPI. Es wurde aber immer der gesamte BPI erfasst. Das heißt, der Patient hat nicht nur eine Frage ausgefüllt, sondern den gesamten BPI. Der BPI deckt das mit diesen zwei Fragen, den Analgetika-Verbrauch beinhaltend, ab. Das heißt, sollte es in dieser Frage zu einem Anstieg gekommen sein, ist es automatisch zu einem Anstieg des Schmerzwertes gekommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler noch einmal.

**Frau Dr. Wieseler:** Was uns aufgefallen ist, ist, dass Sie die Response hier anders definiert haben als in der ersten Studie, wo Sie das extra abgeprüft haben. Das müssten wir uns jetzt noch einmal anschauen. Unser Verständnis war, dass allein die Veränderung des Schmerzes, unabhängig davon, ob der Patient gegebenenfalls zusätzlich eine Änderung in der analgetischen Medikation hatte, zu einer Response geführt hätte.

**Frau Erhardt (Janssen-Cilag):** Dem war nicht so. Es wurde wirklich erfasst, ob ein Analgetika-Verbrauch stattgefunden hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler erneut.

**Frau Dr. Wieseler:** Es geht nicht primär darum, ob das erfasst wurde, sondern darum, was in die Definition eines Responders eingegangen ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Lassen wir das so stehen. – Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe noch eine generelle Frage zur Methodik der Auswertung der Nebenwirkungen. Wir haben ja hier große Differenzen, zum Beispiel wie die Nebenwirkungen im EPAR ausgewertet würden, und das Problem: Was mache ich beim Cross-over, wo ich natürlich auch Nebenwirkungen durch die Folgetherapie habe? Wie gehe ich mit unterschiedlichen Zeitverläufen um? – Dazu gibt es von den verschiedenen Unternehmen unterschiedliche Vorschläge. Auch das IQWiG diskutiert unterschiedliche Vorschläge. Darf ich als Erstes fragen: Hat sich die AkdÄ eventuell noch einmal Gedanken darüber gemacht?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich bin entsprechende Fragen von Frau Grell gewohnt. – Das ist natürlich ein sehr schwieriges Problem. Sie haben wichtige Punkte angesprochen. Sie fragen ja, glaube ich, jetzt nicht konkret zum Fall Abirateron, sondern generell, wie man so etwas bewertet. Dazu müssten wir natürlich in der Lage sein, uns mehr als nur eine Publikation anzuschauen; wir müssten dann auch in klinische Studienberichte usw. schauen. Das überschreitet, glaube ich, unsere Kapazität. In diesem Fall handelt es sich eher um eine methodische Frage, die ich gerne an Frau Wieseler weitergeben möchte; sie freut sich schon.

Ich halte das für extrem schwierig. Wir wissen gerade aus den onkologischen Studien der letzten zehn Jahren, dass viele der unerwünschten Wirkungen, die uns später als Kliniker im Alltag begegnet sind, in diesen Studien erstaunlich selten aufgetreten sind oder gar nicht berichtet wurden. Auch wenn wir es mit repräsentativen Patienten zu tun haben, können die Komorbiditäten – bei Abirateron werden es Patienten sein, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, die möglicherweise unter diuretischer Therapie stehen, die dann zusätzlich die mineralokortikoiden Nebenwirkungen voll abbekommen – nicht wirklich in einer Zulassungsstudie erfasst werden. Deswegen auch die Forderung, post Zulassung gerade auch zur Sicherheit verstärkt nachzusehen. Ich muss sagen, dass ich im Augenblick überfragt bin, was im EPAR an Risk-Management-Plänen vorgelegt wurde. Aber ich bin sicher, dass natürlich gewisse Auflagen erfüllt werden müssen.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Eine kurze Anmerkung dazu: Wir haben natürlich auch unsere Periodic Safety Update Reports. Abirateronacetat ist ja schon zugelassen in einer anderen Indikation bzw. zugelassen gewesen vor der neuen Indikation. Da gibt es keine Sicherheitsbedenken, auch nicht in der Häufigkeit von Nebenwirkungen oder neuen Nebenwirkungen, die wir in den klinischen Studien vielleicht nicht gesehen hätten. Trotzdem muss uns einfach klar sein, dass wir uns im Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung befinden und da eben erst die Daten aus den Studien zu beurteilen sind.

Vielleicht noch ein Punkt zu den Adverse Events, die aufgetreten sind. Sie haben die mineralokortikoiden Nebenwirkungen angesprochen. Wir sehen natürlich ein paar Nebenwirkungen. Deswegen haben wir die Analysen nachgeliefert, auch in Anpassung an die Expositionsdauer; dadurch relativiert sich das dann. Wir können im Moment nur die Daten aus unseren Studien liefern. Aber ich denke, damit bestätigen wir dennoch sehr gut, dass Abirateronacetat eine sehr gut verträgliche Substanz ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht noch einmal eine generelle Anmerkung. Das Problem der unterschiedlichen Beobachtungsdauer sehen wir generell in onkologischen Studien. Gegeben-

nenfalls müsste man diskutieren, ob man das, wie man es bei dem Gesamtüberleben macht, nämlich dass man nach einem Switch der Therapie weiter beobachtet, nicht auch für die anderen Endpunkte durchführen sollte; denn sowohl bei der Lebensqualität als auch bei den unerwünschten Ereignissen endet die Erhebung mit der Progression. Das ist gegebenenfalls nur bedingt sinnvoll. Man könnte die unerwünschten Ereignisse, insbesondere aber auch die Lebensqualität weiter beobachten – so wie das Gesamtüberleben –, um die Therapiestrategie als Ganze zu bewerten. – Selbst hier in der Studie haben wir die Lebensqualität bis zum Progress. Das ist gar nicht primär unser Interesse. Wir wollen eigentlich die Lebensqualität, die sich bis zum Ende des Lebens für den Patienten ergibt, erfassen. Aber, wie gesagt, das ist kein Problem, das Sie allein in Ihrer Studie haben, sondern das wird generell in den Studien so durchgeführt. Ich denke, wir sollten gemeinsam darüber diskutieren, ob da nicht andere Ansätze sinnvoller sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Wörmann (DGHO):** Ich habe zwei Punkte. – Der erste Punkt: Ich glaube, wir können das konkret machen. Wir sehen ziemlich viele Patienten mit Abirateron in der metastasierten Situation. Die Nebenwirkungen sind in der späten Therapie nicht anders als in der frühen. Da geht es um Hypokaliämie, um Ödeme und Herzinsuffizienz, und das bei Patienten, die 15 Jahre älter sind als die Studienpopulation. Insofern macht es, glaube ich, Sinn, sich zu fokussieren. Das kann man auch überwachen, wenn man ein Langzeit-Follow-up macht.

Das Zweite ist, anschließend an Herrn Ludwig: Hier geht es um Sequenztherapien. Deswegen war auch die Frage nach dem Cross-over so wichtig. Es geht auch um frühe gegen späte Therapie mit Abirateron. Insofern passt es auch gut ins Bild, das sequenziell zu analysieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank. – Herr Dintsios, bitte.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich habe die Ausführungen von Frau Wieseler verfolgt. Sie hat von den Therapiestrategien als solchen gesprochen und der Notwendigkeit der Weiterverfolgung, cross-over-spezifisch, analog zum Overall Survival, auch für die beiden Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „Lebensqualität“. Nur, die Frage, die sich mir sofort stellt, ist: Bewerten wir im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Therapiestrategien, oder bewerten wir Arzneimittel? Wenn wir Therapiestrategien bewerten, sind wir anders unterwegs. Dann stellt sich die Frage, ob man das überhaupt zu diesem Zeitpunkt bewerten kann; denn die Evidenz aus der frühen Nutzenbewertung basiert auf den Zulassungsstudien. Wie das dann in der Realität angewendet wird, kann in ein, zwei, drei Jahren durchaus ganz anders aussehen. Wir sind nicht in der Statik; in der Klinik läuft alles dynamisch. Deswegen die Frage zurück: Wie glaubt man das operationalisieren zu können?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Operationalisieren ließe sich das leicht: Man beobachtet einfach weiter und dokumentiert weiter. – Primär war jetzt der Vorschlag, den wir hier auch diskutiert haben, zu sagen, welche Informationen der Patient und der Arzt für die Therapieentscheidung brauchen. Wie sich das Ganze in das SGB V einbinden lässt, wäre zu diskutieren.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Damit Sie nicht in Sorge verfallen, Herr Dintsios: Wir bewerten hier den konkreten Wirkstoff in der jeweiligen Situation vor dem Hintergrund der jeweils gegebenen Studienlage. Das, was Frau Wieseler adressiert hatte und was Herr Wörmann schon in diversen Publikationen adressiert hatte, nämlich losgelöst von der Einzelfallbewertung zu schauen, wie sich die Lebensqualität in ihrer Gänze entwickelt, ist etwas, was sicherlich für die Versorgungsforschung und die Förderung des Patientenwohls von höchstem Nutzen wäre, aber eine einzelne Nutzenbewertung überfrachten würde. Insofern kann ich Ihnen die Angst oder vielleicht auch die Hoffnung nehmen – ich weiß jetzt nicht, was Sie zu der Frage bewogen hat –: Wir werden genau das tun, was in § 35a steht, und das Arzneimittel in der konkret gegebenen Situation bewerten.

Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Bitte schön.

**Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag):** Noch eine kurze Anmerkung zur Erfassung der Adverse Events: Sie wurden bis drei Monate nach Therapieende weiter erfasst. Das stellt natürlich das generelle Problem nicht infrage, dass man vielleicht überlegen sollte, einen weitläufigeren Endpunkt in anderen Studien einzuplanen. Aber es wurde drei Monate länger erfasst.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann sehe ich keine Fragen der Bänke mehr. Ich frage die Patientenvertretung: Haben Sie noch irgendwelche Fragen? – Dann frage ich die Stellungnehmer und die Anwesenden, die sich heute noch nicht zu Wort gemeldet haben – medac, Sanofi; der vfa hat ja gerade einen Beitrag geleistet –: Möchten Sie noch etwas einbringen? – Das ist nicht der Fall.

Dann frage ich Janssen: Möchten Sie noch einmal abschließend bewerten, was wir hier diskutiert haben? Ich nehme zur Kenntnis, dass Sie bezogen auf die Lebensqualität jetzt eine ergänzende Analyse einreichen, dass wir noch einmal eine Klärung herbeiführen bezogen auf die Größe der Zielpopulation, wo es diese Ungenauigkeit bzw. die begriffliche Unschärfe in der Publikation gab, und dass wir uns noch einmal im Lichte der Stellungnahmen mit der Frage beschäftigen, ob wir es hier, wie Sie sagen, mit einem Beleg oder einem Hinweis oder dann eben herabgestuft möglicherweise mit einem Anhaltspunkt zu tun haben. Ob eine Herabstufung von Beleg oder Hinweis vorgenommen wird, hängt natürlich mit den Daten zusammen, die Sie jetzt möglicherweise auch noch zu den Nebenwirkungen vorlegen. – Gibt es noch irgendetwas, was Sie adressieren möchten?

**Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):** Ich möchte abschließend nur noch einmal kurz darauf hinweisen, dass wir die Daten zu den Nebenwirkungen, die Sie gerade angesprochen hatten, die ja ausschlaggebend waren für einen Anhaltspunkt, insbesondere zu den spezifischen Nebenwirkungen, die das IQWiG in seinem Bericht angeführt hat, mit der Stellungnahme eingereicht haben. Aus unserer Sicht ist damit in der Situation der frühen Nutzenbewertung die entsprechende Sicherheit hergestellt. Damit ist unseres Erachtens mindestens ein Hinweis zu vergeben. Die Unterlagen, die ich vorhin angesprochen habe, werde ich Ihnen noch übergeben. Ansonsten möchten wir noch einmal auf das konsistente Gesamtbild hinweisen, das in den Daten zu sehen ist. Aus unserer Sicht handelt es sich hier um einen beträchtlichen Zusatznutzen, für den mindestens die Klassifikation „Hinweis“ zu vergeben ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich glaube, dann können wir diese mündliche Anhörung abschließen. Danke, dass Sie gekommen sind und sich so rege an der Dis-



kussion beteiligt haben. Wir werden das zu wägen haben und uns die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen noch gründlich anschauen müssen, bevor wir am Ende hier im G-BA zu einer Bewertung kommen.

Ich schließe damit diese Anhörung. Herzlichen Dank, dass Sie da waren, und einen hoffentlich noch vergnüglichen Rest des Tages.

Schluss der Anhörung: 15.43 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: 2012-B-043 – Abirateronacetat**

Stand: August 2012

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

[Firmenadresse]

zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Versagen konventioneller Androgenentzugstherapie

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. 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>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beschluss vom 17. Dezember 2009 über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage III (Methoden, deren Bewertung ausgesetzt ist): Interstitielle Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom</li><li>• Beschluss vom 19. Juni 2008 über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind): Protonentherapie beim Prostatakarzinom</li></ul>
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Beschluss vom 29. März 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <b>Abirateron</b>: Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b></li><li>• Beschluss vom 29. März 2012 über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <b>Cabazitaxel</b>: Patientengruppe Best-Supportive-Care: Hinweis auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b></li></ul>

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

[Firmenadresse]

zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Versagen konventioneller Androgenentzugstherapie

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Arzneimittel nach Kriterium 1. bis 4. mit Festbetrag: Bicalutamid, Flutamid
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<i>nicht angezeigt</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, nach Versagen konventioneller Androgenentzugstherapie.
<b>Wirkstoffe zur hormonablativen Therapie:</b>	
Androgen-Biosynthese-Hemmer (CYP17-Inhibitor):	
Abirateronacetat L02BX03 Zytiga®	Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. (FI Zytiga® 2011-09)
GnRH (LHRH)-Antagonisten:	
Degarelix L02BX02 Firmagon®	Firmagon® ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom. (FI Firmagon® 2010-06)
Abarelix L02BX01 Plenaxis®	Plenaxis® ist angezeigt zur Einleitung einer hormonalen Kastration bei fortgeschrittenem oder metastasierendem hormonabhängigem Prostatakarzinom, wenn eine Androgensuppression erforderlich ist. (FI Plenaris® 2009-11)
GnRH (LHRH)-Analoga:	
Histrelin L02AE05 Vantas®	Palliative Behandlung bei fortgeschrittenem Prostatakrebs. (FI Vantas® 2011-02)
Triptorelin L02AE04 generisch	Pamorelin® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms indiziert. (FI Pamorelin® 2011-10)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Goserelin L02AE03 Zoladex®	Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. (FI Zoladex® 2012-04)
Leuprorelin L02AE02 generisch	Zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms. (FI Enantrone® 2012-06)
Buserelin L02AE01 Profact®	Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt. (FI Profact® 2011-10)
Nichtsteroidale Antiandrogene:	
Bicalutamid L02BB03 generisch	Casodex® 50 mg ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen in Kombination mit Maßnahmen zur Suppression des Plasmatestosterons auf Kastrationsniveau eine maximale Androgenblockade erreicht werden soll. Casodex® 150 mg ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko. (FI Casodex® 50 bzw. 150 mg 2011-06 bzw. -11)
Flutamid L02BB01 generisch	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-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-CT 2012-02)
Steroidale Antiandrogene:	
Cyproteronacetat G03HA01 generisch	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. (FI Androcur® 2011-06)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
<b>Zytostatika:</b>	
Cabazitaxel L01CD04 Jevtana <sup>®</sup>	Jevtana <sup>®</sup> ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. (FI Jevtana <sup>®</sup> 2011-10)
Docetaxel L01CD02 Taxotere <sup>®</sup>	Taxotere <sup>®</sup> ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. (FI Taxotere <sup>®</sup> 2011-12)
Mitoxantron L01DB07 Onkotrone <sup>®</sup>	Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. (FI Onkotrone <sup>®</sup> 2010-08)
Estramustin L01XX11 Estracyt <sup>®</sup>	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. (FI Estracyt <sup>®</sup> 2012-02)
Cisplatin L01XA01 Cisplatin HEXAL <sup>®</sup> PI	Palliative Polychemotherapie bei hormonrefraktären Prostatakarzinomen. (FI Cisplatin HEXAL <sup>®</sup> PI 2008-11)
<b>Glucocorticoide:</b>	
Dexamethason H02AB02 generisch	Palliativtherapie maligner Tumoren. (FI Fortecortin <sup>®</sup> 2011-12)
Methylprednisolon H02AB04 generisch	als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen Therapie bzw. antiemetischen Therapie. (FI Urbason <sup>®</sup> 2012-01)

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)</b>
Prednisolon H02AB06 generisch	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen. (FI Decortin® H 2012-04)
Prednison H02AB07 generisch	Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z.B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenem malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen. (FI Decortin® 2012-02)





**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-  
stimmung der zweckmäßigen Vergleichsthera-  
pie nach §35a SGB V**

**Vorgang: 2012-B-043 (Abirateronacetat)**

Stand: August 2012

### Systematische Recherche:

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

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

Erstlinientherapie	
Cochrane Reviews/HTAs/system. Reviews	
Quelle	Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin
Cochrane Review: Shelley M et al. (2008)	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2006 nach RCTs/quasi RCTs ⇒ 47 RCTs wurden eingeschlossen (9 Studien n≤50 Gesamtanzahl an Patienten, 11 Studien n=51-100, 27 Studien n&gt;100)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Population:</b> Patients with advanced prostate cancer refractory to hormone therapy (HRPC). The definition of hormone refractory may vary between trials, but in general patients that have one of the following: progressive measurable disease; at least one new lesion on bone scan; or biochemical progression as measured by serum PSA during castrate levels of testosterone will be considered hormone refractory. Symptomatic and asymptomatic patients will be included as well as trials including patients receiving prior chemotherapy. Chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer, or patients that have not received hormone therapy and therefore may be androgen dependent, will be the subject of a separate review.</li><li>• <b>Intervention:</b> Estramustin, Mitoxantron, Docetaxel (nicht zugelassene Substanzen: 5-Fluorouracil (5-FU), Vinorelbin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Paclitaxel, Cisplatin)</li><li>• <b>Primäre Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Krankheitsspezifisches Überleben, PSA Response, Zeit bis Progression ⇒ Primärer Review-Endpunkt: Gesamtüberleben</li><li>• <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Schmerzlinderung, behandlungsinduzierte Toxizität, Lebensqualität</li></ul> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Primärer Endpunkt Gesamtüberleben:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Docetaxel vs. Docetaxel+Thalidomid (Phase II, n=25 vs. 50): durchschnittliche Überlebenszeit von 14,7 Monaten und 28,9 Monaten (Kombinationstherapie), n.s., p=0,05.</li><li>○ Docetaxel+Prednison(+Estramustin) vs. Mitoxantron+Prednison:<ul style="list-style-type: none"><li>- Drei Studien zeigten eine stat. signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Docetaxel+Prednison (Ø Median: 18,2;</li></ul></li></ul>

p<0,005). Dabei war nur die dreiwöchige Therapieform mit Docetaxel stat. signifikant Überlegen, nicht aber die wöchentliche Gabe von Docetaxel (3xwöchentlich: HR (Tod): 0,76; KI: 0,62-0,94; p=0,009 vs. wöchentlich: HR: 0,91; KI: 0,75-1,11; p = 0,36).

- Estramustin (als Single Therapie oder in Kombination): keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber der verschiedenen Vergleichs-therapien (Median: Estramustin: 5-23,5 Monate vs. Vergleichstherapien: 5-18 Monate).

Estramustin+Paclitaxel vs. Paclitaxel: als einzige Therapieform ein leicht stat. signifikantes Ergebnis (Phase-II-Studie, n=79 vs. 84; p=0,0049).

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

#### **Sekundäre Endpunkte:**

- **Schmerzlinderung:**

in 17 Studien nicht getestet und in 15 Studien nur als Kombinationsendpunkte (Kommentar der Autoren: Unterschiede in Definition von Schmerz, rekrutierten Patienten oder Studiendesign. Daher kein Vergleich möglich):

- o 5-FU, Estramustin+Etoposid, Estramustin und Epirubicin (als Singletherapien) ⇒ 62%-76% Schmerzlinderung
- o Hydroxyurea, Cyclophosphamid, Methotrexat und Cisplatin, Estramustin+ Prednison, Prednison (Single), Docetaxel +Estramustin+ Prednison, Estramustin (Single) ⇒ 22%-40% Schmerzlinderung

- **Lebensqualität:**

(4 von 47 eingeschlossenen Studien waren designed, um Lebensqualität zu messen):

- o Mitoxantron+Prednison vs. Prednison (Single) (Tannock et al., 1996): Mitoxantron + Prednison zeigte eine stat. signifikante Verbesserung gegenüber Prednison allein in „overall well being“ (29% versus 12%, P= 0.01, gemessen mit “Prostate Cancer Specific Quality of Life Instrument“ und zwei “EORTC assessment protocols“).
- o Docetaxel + Prednison vs. Mitoxantron + Prednison: stat. signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei der dreiwöchigen Gabe gegenüber Mitoxantron + Prednison (22% versus 13%, P = 0.009; gemessen mit “FACT-P questionnaire“), trotz erhöhter Toxizität von Docetaxel.

- **Behandlungsinduzierte Toxizität:**

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

#### **Anmerkungen der Autoren:**

- Nur zwei Studien vergleichen dieselbe Intervention, keine Meta-Analyse möglich, Review beschränkt auf eine quantitative Beschreibung der Studien.
- Variabilität der Studienqualität: Gesamtüberleben nicht bei allen Studien

	<p>als primärer Endpunkt. Gründe: viele Studien sind Phase-II-Studien, Follow-up-Zeit unzureichend oder nicht genügend Daten vorhanden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In älteren Studien schlechte "Response-Kriterien": objektives Ansprechen vs. PSA-Ansprechen</li> <li>• Viele Studien mit geringer Patientenzahl (n); Methodik zur Randomisierung in vielen Studien nicht erläutert; Verblindung nicht immer möglich (Unterschiede in Ablauf der Vergleichsarme)</li> <li>• Noch allgemeine Unklarheit ob PSA-Response unter Chemotherapie als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben herangezogen werden kann.</li> </ul>
--	---

<p>NICE technology appraisal guidance (Stand 2009)</p>	<p><b>Docetaxel vs Mitoxantron (TAX327 Studie):</b></p> <p>Docetaxel plus prednisone or prednisolone was compared with mitoxantrone plus prednisone or prednisolone (Lit: Tannock et al. 2004 und Berthold 2008):</p> <p>Open-label, phase III RCT, enrolled 1006 men with metastatic prostate cancer with disease progression during hormonal therapy. The men were randomized to three chemotherapy arms, all of which received prednisone or prednisolone 5 mg orally twice daily: docetaxel at 75 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (335 patients); docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> administered weekly for the first 5 weeks in a 6-week cycle (334 patients); and mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> administered every 3 weeks (337 patients). Median length of follow-up was 21 months; high level of crossover between groups; 27% of patients randomized to the 3-weekly docetaxel group received mitoxantrone and 20% of patients randomized to the mitoxantrone group received docetaxel.</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Overall survival (primary end point):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. Median survival 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group vs. 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. No statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group (hazard ratio 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11)).</li> </ul> <p><b>Quality of life:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group.</li> </ul> <p><b>Pain response:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group (35% [54/153] response; 95% CI 27 to 43%) compared with the mitoxantrone group (22% [35/157] response, 95% CI 16 to 29%), giving a relative risk of</li> </ul>
--	---

1.58 (95% CI 1.1 to 2.27).

**Adverse events grade 3 or 4:**

- Higher proportion was reported for 3-weekly docetaxel (45.8%) than in the mitoxantrone group (34.6%). Adverse events were measured using the Common Toxicity Criteria of the US National Cancer Institute, reported for all 997 patients who received planned treatment.

**Docetaxel vs andere Komparatoren:**

(außer Mitoxantron+Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care:

- Docetaxel + corticosteroid (prednisone / prednisolone) vs. corticosteroid alone:  
nur indirekter Vergleich: hazard ratio for death 0.752 (95% CI 0.567 to 0.999).<sup>1</sup>
- Docetaxel in combination with estramustine ± prednisone, 2 RCTs:
  - Docetaxel+estramustine versus mitoxantrone+prednisone:  
Statistically significant benefit in overall survival for docetaxel+estramustine (HR 0.80; 95% CI 0.67-0.97), Median survival 17.5 Mo vs. 15.6 Monate (p=0.02). (Petrylak 2004)
  - Two different regimens of docetaxel+prednisone+estramustine versus mitoxantrone+prednisone: non-statistically significant reduction in death in the docetaxel groups. Non-statistically significant longer median survival in the docetaxel groups.<sup>2</sup>

**Erläuterungen:**

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

<sup>2</sup> **Docetaxel vs andere Komparatoren** (außer Mitoxantron+Corticosteroid), z.B. weitere Chemotherapie-Regimen oder Best Supportive Care: Two other RCTs that investigated the effects of docetaxel in combination with estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer were submitted in support of the efficacy of docetaxel and included in the Assessment Report. SWOG 9916 compared docetaxel plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. A statistically significant benefit, in terms of overall survival, was observed for the docetaxel plus estramustine group compared with the mitoxantrone plus prednisone group, with a hazard ratio for death of 0.80 (95% CI 0.67 to 0.97). Oudard and coworkers investigated two different regimens of docetaxel plus prednisone plus estramustine versus mitoxantrone plus prednisone. There was a non-statistically significant reduction in the relative risk of death for patients in the docetaxel groups. The median survival was longer in the docetaxel groups than in the mitoxan-

	trone group, but the difference was not statistically significant.
<p>Systematischer Review: Winqvist et al. (2006)</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> zwischen 1966-2004 nach RCTs; Meta-Analysen von RCTs (first-line non-hormonal systemic therapy). Review basiert auf 27 Studien)</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p><b>Docetaxel</b> (basierend auf 2 großen RCTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Docetaxel+Prednison vs. Mitoxantron+Prednison</b> (Tannock et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+Prednison (3x wöchentlich). Median survival: 18,9 vs. 16,5 Monate; HR=0,76; KI: 0,62-0,94; two-sided p-value: 0,009. Keine stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel in der wöchentlichen Gabe gegenüber Mitoxantron+ Prednison.</li> <li>○ <u>Pain response</u>: Stat. signifikanter Unterschied zugunsten Docetaxel+Prednison dreiwöchentlich (35% vs. 22%; p=0,01); Trend zugunsten Docetaxel+ Prednison wöchentlich (31% vs. 22 %; p=0,08).</li> <li>○ <u>Lebensqualität (QoL)</u>: Stat. sign. Verbesserung unter Docetaxel bei sowohl dreiwöchentlicher als auch wöchentlicher Gabe (22% vs. 13%; p=0,009 / 23% vs. 13%; p=0,005).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Neutropenie unter Docetaxel+Prednison dreiwöchentlicher Gabe (32% und 22% vs. 1,5%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Docetaxel + Estramustin(phosphat) (EMP) vs. Mitoxantron+Prednison</b> (Studie Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Stat. signifikante Verbesserung unter Docetaxel+EMP (Medianes Überleben: 17,5 vs. 15,6 Monate; HR=0,80;KI:0,67-0,97; two-sided p-value=0,02): Stat. sign. Unterschied in der progressionsfreien Zeit (PFZ) zugunsten Docetaxel+EMP (Median PFZ: 6,3 vs.3,2 Monate; HR: 0,73; KI: 0,63-0,86; two-sided p-value &gt; 0.0001).</li> <li>○ <u>Pain response</u>: Kein stat. Unterschied zwischen Docetaxel+EMP vs. Mitoxantron+Prednison.</li> <li>○ <u>QoL</u>: Keine Angaben.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Häufigeres Auftreten von Toxizität unter Docetaxel + EMP (53% vs. 33%), metabolische Störungen (6% vs. 1%), neurologische Ereignisse (7% vs. 2%).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Estramustin</b></p> <p>(basierend auf 6 RCTs; Estramustin wurde entweder gegen Placebo, ein orales Antiandrogen oder in Kombination mit einer Chemotherapie gegen die Chemotherapie allein, getestet)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Alle Studien testeten auf Gesamtüberleben; keine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung für Estramustin.</li> <li>○ <u>Schmerzlinderung</u>: Estramustin zeigte keine Vorteile.</li> <li>○ <u>QoL</u>: Kein Vergleich möglich.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: Klinisch signifikant vermehrte und schwerere gastrointestinale Nebenwirkungen unter Estramustin (keine Signifikanzangabe).</li> </ul>

	<p><b>Mitoxantron</b></p> <p>Mitoxantron+Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) vs. Corticosteroid (Hydrocortison oder Prednison) (basierend auf 3 RCTs ⇒ siehe Collins et al. 2006 für Einzelergebnisse der betreffenden Studien: Tannock et al., 1996; Berry et al., 2002; Kantoff et al., 1999)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: Alle Studien haben auf Gesamtüberleben getestet (nicht immer als primären Endpunkt). Keine Studie fand einen stat. signifikanten Unterschied. In zwei Studien stat. sign. Unterschied zugunsten Mitoxantron + Prednison gegenüber Prednison in der PFZ (8,1 vs. 4,1; p=0,018 / 3,7 vs. 2,3; p=0,02).</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: Nur eine Studie (Tannock, 1996) mit Pain Response als primären Endpunkt. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Mitox-antron+Prednison gegenüber Prednison (Single) (29% vs. 12%; p=0.01).</li> <li>○ <u>QoL</u>: In zwei Studien (Tannock, 1996 &amp; Kantoff, 1999) wurde QoL getestet. Verbesserung unter Mitoxantron + Prednison vs. Corticosteroid (Prednison oder Hydrokortison) (keine Signifikanzangabe).</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Level 3-4)</u>: In allen Studien wurden Nebenwirkungen berichtet. Keine stat. Analyse dazu angegeben, nur quantitative Angabe</li> </ul> <p><b>Weitere untersuchte Therapieformen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Andere zytotoxische Mittel (Cisplatin, Methotrexat, EMP)</b> (basierend auf vier Studien): Alle Studien erhoben Gesamtüberleben, keine stat. signifikanten Unterschiede.</li> <li>● <b>Doxorubicin und Epirubicin</b> (basierend auf 5 RCTs): Hierzu nur eine Studie mit Gesamtüberleben als Endpunkt (stat. signifikante Verbesserung in Gesamtüberleben wenn 5-FU+Doxorubicin+ Mitomycin-C kombiniert gegeben wurde und gegen eine fortlaufende Therapie mit denselben Substanzen (Median survival: 8,7 vs. 7,1 Monate; p=0,025) getestet wurde; Pain response erhoben zwei Studien. Stat. sign. Unterschied zugunsten Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid wenn gegen Hydroxyurea untersucht wurde (26% vs. 13 %; p=0.048). Keine Studie erhob QoL.</li> <li>● <b>Nicht-zytotoxische Mittel</b> (basierend auf sieben RCTs): Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens.</li> </ul>
<p>Systematischer Review: DeDosso et al. (2008)</p>	<p><b>Literaturrecherche</b> nach relevanten Studien zu Docetaxeltherapie (Single oder in Kombination mit anderen Substanzen) bei Patienten mit Prostatakarzinom</p> <p><b>Hauptergebnisse</b> (Docetaxel allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen):</p> <p>Zwei Phase-III-Studien zu Docetaxel identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Docetaxel + Estramustin vs. Mitoxantron + Prednison (SWOG 9916)</b>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel (17,5 Monate vs. 15,6 Monate; HR: 0,80; p=0,01)</li> <li>○ <u>Median Zeit bis zur Progression</u>: 6,3 Monate (Docetaxel+Estramustin+Prednison) vs. 3,2 Monate (Mitoxantron+Prednison), p&lt;0,001)</li> <li>○ <u>PSA response/objective response rate</u>: 50% Docetaxel vs. 27% Mito-</li> </ul> </li> </ul>

	<p>xantron / 17% vs. 11%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>QoL</u>: nicht evaluiert.</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (UE) (Grade 3-4 oder Grade 5)</u>: kardiovaskuläre UE 15% vs. 6%, Übelkeit und Erbrechen 20% vs. 7%, febrile Neutropenie 5% vs. 2%, metabolische UE 6% vs. 1% und neurologische UE 7% vs. 2% traten unter Docetaxel stat. signifikant häufiger auf (p&lt;0,05).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Docetaxel+Prednison</b> (dreiwöchentlich – "Docetaxel 3w"), <b>Docetaxel+Prednison</b> (wöchentlich – "Docetaxel 1w") vs. <b>Mitoxantron+Prednison</b> (dreiarmlige Studie, TAX 327): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben</u>: stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 3w (median survival: 2,5 Monate (18,9 vs. 16,5); 24% Reduktion des Risikos auf Tod (HR: 0,76; p=0,0009). Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel 1w.</li> <li>○ <u>Pain Response</u>: stat. signifikante Schmerzlinderung unter Docetaxel 3w vs. Mitoxantron (35% vs. 22%; p&lt;0,001)</li> <li>○ <u>QoL</u>: unter Docetaxel (3w und 1w) wurde eine Verbesserung (keine Signifikanzangabe) hinsichtlich der Lebensqualität identifiziert (Docetaxel 3w 22%, Docetaxel 1w 23% vs. Mitoxantron 13%)</li> <li>○ <u>Nebenwirkungen (Grad 3-4)</u>: Neutropenie unter Docetaxel 3w statistisch signifikant häufiger (32% vs. Mitoxantron 22%)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Anmerkungen:</b> Verweis in Review auf zukünftige Therapieformen, wie Docetaxel kombiniert mit anderen zielgerichteten Wirkstoffen und Docetaxel kombiniert mit anderen zytotoxischen Wirkstoffen. Bisher nur Ergebnisse von laufenden/beendeten Phase-I/II-Studien sowie laufende/geplante Phase-III-Studien.</p>
<p>Systematischer Review: Collins et al. (2006)</p>	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> bis April 2005: 7 RCTs eingeschlossen</p> <p><b>Hauptergebnisse:</b></p> <p>Drei Studien mit Intervention Docetaxel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Docetaxel+Prednison</b> (3w und 1w) vs. <b>Mitoxantron+Prednison</b> (⇒ TAX 327-Studie von Tannock et al. 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).</li> </ul> </li> <li>● <b>Docetaxel</b> (Intervention A = 3 w; Intervention B = 2x alle 3 Wochen)+<b>Estra-mustin+Prednison</b> vs. <b>Mitoxantron+Prednison</b> (Oudard et al, 2005; Phase II; N= 44/44 vs. 42): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Intervention A: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Vorteil unter Docetaxel vs. Mitoxantron (HR: 0,94; KI: 0,29-1,02). Keine Angaben oder stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Pain Response und QoL.</li> <li>○ Intervention B: Gesamtüberleben: Kein stat. signifikanter Unterschied (HR: 0,86; KI: 0,68-1,08)</li> </ul> </li> <li>● <b>Docetaxel+Estramustin</b> vs. <b>Mitoxantron+Prednison</b> (⇒ SWOG Studie von Petrylak et al., 2004): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben (keine neue Evidenz).</li> </ul> </li> </ul> <p>Vier Studien mit Intervention Mitoxantron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Mitoxantron+Prednison+Clodronat</b> vs. <b>Mitoxantron+Prednison+Placebo</b> (Ernst et al., 2003): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden (alle Endpunkte).</li> </ul> </li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mitoxantron+Prednison vs. Prednison (2 RCTs: Tannock et al., 1996 (n=161); Berry et al., 2002 (n= 120)):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Keine stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (nicht primärer Endpunkt in den Studien).</li> </ul> </li> <li>• <b>Mitoxantron+Hydrocortison vs. Hydrocortison (Kantoff et al., 1999 (n=242):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein stat. signifikanter Unterschied in Gesamtüberleben (primärer Endpunkt in der Studie)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die kombinierte Analyse der drei Studien zu Mitoxantron+Corticosteroid vs. Corticosteroid (allein) bestätigt die Einzelergebnisse der Studien und zeigte keinen stat. signifikanten Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben (HR: 0,99; KI: 0,82-1,20). Andere Endpunkte konnten nicht gepoolt werden, da sie in den drei Studien unterschiedlich gemessen wurden (Evidenz hierzu bereits in anderen zitierten Reviews angegeben). Zwei Studien (Tannock et al., 1996 und Kantof et al., 1999) haben Lebensqualität und Pain Response gemessen und stat. signifikante Ergebnisse zugunsten von Mitoxantron vs. Corticosteroid (keine Signifikanzangaben) identifiziert.</p> <p><b>Anmerkungen:</b></p> <p>Hinweise der Autoren auf laufende Studien zu Docetaxel in Kombination mit anderen Substanzen.</p>
<p>Qi et al. (2011)</p>	<p><b>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche.</b></p> <p><b>Vergleich:</b> Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von Estramustin zu einer Docetaxel Chemotherapie (Erstlinientherapie)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamt mortalität</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Ansprechrate, Nebenwirkungen (Grad 3/4)</li> </ul> <p><b>Ergebnisse (basierend auf 4 RCTs mit N(total)= 400 Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich ein stat. signifikanter Vorteil unter einer Therapie mit Docetaxel plus Estramustin hinsichtlich der PSA Ansprechrate, wenn verglichen wurde mit Docetaxel alleine (OR = 1.55, 95% KI = 1.10–2.18, p = 0.012).</li> <li>• Hinsichtlich der Gesamt mortalität und den Nebenwirkungen, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</li> </ul> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleine Anzahl an Patienten in den Studien</li> <li>• Nicht alle Studien waren verblindet</li> <li>• Studien hatten keine Daten zu PFS</li> <li>• Es wurden nicht immer alle Nebenwirkungen in den Studien evaluiert</li> </ul>

<b>Zweitlinientherapie</b> (zum Teil retrospektive Datenlage)	
<b>Systematische Reviews/HTAs</b>	
<b>Quelle</b>	<b>Docetaxel, Mitoxantron, Cabazitaxel, Abirateronacetat</b>
Systematischer Review: Mathew & DiPaola (2007)	<p><b>Systematische Literaturrecherche</b> nach "Taxanresistenz" und betreffenden Studien dazu.</p> <p><b>Zweitlinientherapie Mitoxantron vs. Ixabepilon:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Lin et al., 2006</b> (Phase II, prospektiv): Männer die mit CRPC und Krankheitsprogression während oder innerhalb von 60 Tagen nach Absetzen der Taxantherapie, wurden zu entweder einer Mitox-antron+Prednison oder Ixabepilon Gruppe randomisiert. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Primärer Endpunkt "PSA-Abfall <math>\geq</math> 50%. bei mind. 25% der Zweitlinienpatienten"</u>: 20% (Mitoxantron+Prednison) vs. 17% (Ixabepilon) (95% KI: 9-35; medianes Gesamtüberleben 12.5 Monaten vs. 13 Monate; n = 41).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Retrospektive Daten:</b> Studie von Beekman et al., 2005 zeigte ähnliche Ergebnisse wie die Studie von Lin et al., die Studie von Rosenberg et al., 2006 zeigte das eine umgekehrte Therapie-form (Erstlinientherapie: Ixabepilon, nachfolgend: Taxantherapie) zu einer höheren PSA-Response führte (51%; n=49)</p>
Systematischer Review: Chowdhury et al (2007)	<p><b>Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinientherapie</b> (Vorbehandlung mit Doce-taxel):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Studie Ohlmann &amp; Heidenreich, 2005</b> (Phase-II-Studie, n=25): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Therapie mit Docetaxel reagiert haben, werden erneut/fortführend mit Docetaxel (wöchentlich) therapiert. Es zeigte sich bei 72% (18/25) der Patienten eine erneute PSA Response mit einer medianen Response-Dauer von 5,6 Monaten (Range: 3-10 Monate).</li> </ul> </li> <li>• <b>Studie Eymard et al.</b> (2007; retrospektive Studie): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 50 von 148 Patienten mit Docetaxel-Erstlinientherapie, erhielten Docetaxel weiterhin und wurden analysiert. 52% Erhielten Docetaxel als Zweitlinie und 48% als weitere Therapielinie. 24 (48%) der Patienten zeigten ein erneutes PSA-Ansprechen (PSA-Abfall von 50%, 95% KI: 34,1-61,8%).</li> </ul> </li> <li>• <b>Di Lorenzo et al.</b> (2010; prospektive Phase-II-Studie; n = 45): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten die vorher auf Docetaxel-Erstlinientherapie angesprochen haben, und dann eine Progression zeigten bekamen nach einem Chemotherapie-freien Intervall (ca. 5 Monate) weiterhin Docetaxel. Bei 11 Patienten (24.5%) wurde eine erneutes PSA-Ansprechen (&gt;50% PSA-Abfall) gezeigt.</li> </ul> </li> <li>• <b>Loriot et al.</b> (2010; retrospektive Studie; N=39): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Docetaxel-Weiterbehandlung nach Docetaxel-Erstlinientherapie. Bei 38% der Patienten wurde ein erneutes PSA-Ansprechen gezeigt (PSA <math>\geq</math> 50% Abfall; 95% KI: 23,3-55,3)</li> </ul> </li> </ul>

- **Ansari et al.** (2009; große retrospektive Serie; N= 107):
  - Wiederholte Gabe von Docetaxel bei vorherigem Ansprechen auf Docetaxel-Erstlinientherapie (dann Progress). Von den Patienten, die zu Beginn auf die Therapie mit einem PSA-Abfall angesprochen hatten, zeigten 90% bei der Zweitlinientherapie einen PSA-Abfall (von 50%) und 71% der Patienten bei der Drittlinientherapie.

**Docetaxel als Zweitlinientherapie nach Mitoxantron Progression** (keine Erstlinientherapie mit Docetaxel):

- **Joshua et al., 2005** (prospektiv, Phase-II-Studie; n= 20):
  - 45% (9/20) Patienten zeigten eine >50% PSA-Reduktion (für mind. 1 Monat) mit einer medianen Zeit bis zur Progression von 5 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 13 Monaten.
- **Saad et al., 2005** (prospektiv, Phase-II-Studie, n=30):
  - 85% (17/20) Patienten zeigten eine PSA-Reduktion von >50% und eine Pain Response von 60%.

**Cross-Over-Trials** (Retrospektive Daten):

- **Michels et al., 2005** (retrospektiv, Docetaxel (Erstlinientherapie) und nachfolgend Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35 vs. Mitoxantron (Erstlinientherapie) und nachfolgend Docetaxel (Zweitlinientherapie) n=33):
  - Keine signifikanten Unterschiede zwischen Mitoxantron und Docetaxel hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben, jedoch ein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSA-Response zum Nachteil von Mitoxantron vs. Docetaxel als Zweitlinientherapie (15% vs. 44%; p=0,012). Zweitlinientherapie assoziiert mit einer hohen Anzahl an Nebenwirkungen: 64% Patienten unter Docetaxel und 46% Patienten unter Mitoxantron benötigten Dosis-Reduktionen, Verzögerung oder Abbruch der Chemotherapie
- **Oh et al., 2006** (n = 68; Mitoxantron (Erstlinientherapie) dann Taxantherapie (Zweitlinientherapie) n=33 vs. Patienten Taxantherapie (Erstlinientherapie) dann Mitoxantron (Zweitlinientherapie) n=35):
  - Taxanbasierte Therapie zeigte statistisch signifikante Vorteile im PFS sowohl bei Erstlinientherapie, also auch als Zweitlinientherapie (p<0.05), keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des totalen PFS und hinsichtlich des Gesamtüberlebens.
- **Berthold et al.** (2008; retrospektive Daten zur Zweitlinientherapie aus der TAX327 Studie):
  - PSA-Ansprechen bei 7 bzw. 14,8 % der Patienten die nach Docetaxel Progress Mitoxantron 3-wöchentlich oder wöchentlich erhielten (progressionsfreies Intervall 3,2 bzw. 3,7 Monate)

**Kommentar der Autoren zu anderen Substanzen:**

- **Satraplatin + Prednison vs. Prednison** (als Zweitlinientherapie (basierend auf einer Phase-III-Studie):
  - bisher nur vorläufige Ergebnisse vorhanden.
- **Weitere (ältere) Substanzen:**  
 Ältere Substanzen die zur Erstlinientherapie eingesetzt werden, werden in Review als mögliche Therapieoptionen genannt. Dazu gehören Cyclophosphamid und Vinorelbin.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Verweis auf: Vergleichbaren palliativen Nutzen von Vinorelbin gegenüber Mitoxantron (mit oder ohne Hydrocortison) (basierend auf der Studie von Abratt et al., 2004).</li> <li>● <b>Chemotherapie kombiniert mit zukünftigen Substanzen</b> (z.B. Atrasentan, Bevacizumab, Calcitrol, Epothilone): Phase III Studien hierzu laufen bzw. Phase III Studien sind geplant.</li> </ul>
<p>RD&amp; CT (NHS): Evaluation Report (Februar 2011)</p>	<p><b>Wirksamkeit von Cabazitaxel</b> (Phase-III-Studie, TROPIC-Studie):</p> <p><u>Design/Methode:</u> Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie in der Cabazitaxel gegen Mitoxantron verglichen wurde. Alle Patienten erhielten zusätzlich Prednison/Prednisolon.</p> <p><u>Patienten:</u> &gt;18 Jahre; nachgewiesenes kastrations-resistentes Prostatakarzinom; Progress während oder nach der Therapie mit Docetaxel. Insgesamt wurden 755 Patienten in die Studie eingeschlossen (Cabazitaxel n=378, Mitoxantron n=377)</p> <p><u>Endpunkte:</u> primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (Zeitpunkt zwischen Randomisierung bis zum Tod). Sekundäre Endpunkte umfassten progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt), Tumoransprechrate, Tumorprogression, PSA-Ansprechen, PSA-Progression, Schmerzansprechen und Schmerzprogression. Als weitere sekundäre Endpunkte wurden die allgemeine Sicherheit von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und die Pharmakokinetik untersucht.</p> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Primärer Endpunkt:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Gesamtüberleben:</u> 15,1 Monate (Cabazitaxel) vs. 12,7 (Mitoxantron); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p &lt; 0,0001</li> </ul> </li> <li>● <b>Sekundäre Endpunkte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Progressionsfreies Überleben:</u> 2,8 Monate (Cabazitaxel) vs. 1,4 Monate (Mitoxantron); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p&lt;0,0001</li> <li>○ <u>Tumoransprechrate:</u> 14,4% vs. 4,4%; OR: 3,65; 95%KI: 1,68-7,93; p=0,0005</li> <li>○ <u>PSA-Ansprechrage:</u> 39,2% vs. 17,8%; OR: 2,97; 95%KI: 2,07-4,26; p=0,0002</li> <li>○ <u>Tumorprogression:</u> 8,8 vs. 5,4 Monate, HR: 0,61; 95%KI: 0,49-0,76; p&lt;0,0001</li> <li>○ <u>PSA-Progression:</u> 6,4 vs. 3,1 Monate; HR: 0,75; 95%KI: 0,63-0,90; p=0,001</li> <li>○ <u>Schmerzansprechen und Schmerzprogression:</u> keine stat. signifikanten Unterschiede</li> </ul> </li> <li>● <b>Nebenwirkungen (UE):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ häufigste UE (Cabazitaxel): hämatologische UE, Neutropenien: 94% der Patienten; Grad ≥3 82% der Patienten</li> <li>○ Todesfälle aufgrund von UE: 18 (Cabazitaxel), davon in 7 Fällen Neutropenie als Ursache</li> <li>○ Therapieabbruch aufgrund von UE: 18% (Cabazitaxel) vs. 8% (Mitoxantron)</li> <li>○ Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion: 18 Patienten (Cabazitaxel) vs. 9 Patienten (Mitoxantron).</li> </ul> </li> </ul>

	<p><b>Anmerkungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausgangs PSA-Wert (median): 143,9 µg/l (Cabazitaxel) vs. 127.5 µg/l (Mitoxantron)</li> <li>○ Knochenmetastasen: 80% (Cabazitaxel) vs. 87% (Mitoxantron)</li> </ul>
<p>National Horizon Scanning Centre (NHSC) (April 2009)</p>	<p><b>Innovationen und/oder Vorteile:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein zugelassenes Arzneimittel für Männer mit metastasiertem HRPC die unter oder nach einer Erstlinien-Chemotherapie progredient sind.</li> </ul> <p><b>Existierende Komparatoren und Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Das Ziel der Behandlung für Männer mit metastasiertem HRPC die während oder nach einer Docetaxel-basierenden Therapie progredient sind, ist die Symptomlinderung, eine Verlangsamung der fortschreitenden Krankheitsentwicklung und eine Lebensverlängerung.</li> <li>○ Das klinische Management ist multimodal und Patienten bekommen eine Kombination aus palliativen Behandlungs-optionen.</li> </ul> <p><b>Management Optionen beinhalten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zusätzliche Hormontherapie (z.B. Diethylstilbestrol).</li> <li>○ Mitoxantron mit oder ohne Steroide (verbreitet eingesetzt bei Patienten die für eine Chemotherapie geeignet sind)</li> <li>○ Docetaxel Wiederbehandlung bei Patienten die auf eine vorangegangene Docetaxel-Therapie angesprochen haben.</li> </ul>
<p>Horizon Scanning in Oncology, HTA Zentrum Bremen (2011)</p>	<p><b>Derzeitige Behandlungen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Chemotherapie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ In der Erstlinien-Chemotherapie zeigte die Kombination aus Docetaxel plus Prednison eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und eine verbesserte Lebensqualität im Vergleich zu der Kombination von Mitoxantron und Prednison. Dadurch ist Docetaxel die Standardtherapie für die anfängliche Chemotherapie bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom.</li> <li>○ Aufgrund einer Reduktion des Schmerzes unter der Kombination von Mitoxantron plus Prednison bei Patienten mit Knochenmetastasen wenn verglichen wird mit Prednison allein, kann Mitoxantron bei Patienten mit einer langsamen Krankheitsprogression und Patienten die einer Behandlung mit Docetaxel abgeneigt sind (aufgrund Nebenwirkungen) auch als Erstlinien-Chemotherapie in Betracht gezogen werden</li> <li>○ Zweitlinien-Chemotherapie muss berücksichtigt werden, wenn ein Docetaxel Therapieversagen vorliegt. Leitlinien bleiben hierbei unverbindlich hinsichtlich klarer Empfehlungen für weitere Therapiemöglichkeiten. Die Kombination aus Mitoxantron und Prednison kann de facto als Zweitlinientherapie in Betracht gezogen werden, jedoch ist der Einfluss auf das Überleben in diesem Rahmen unklar.</li> <li>○ Symptom Palliation des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms wird hauptsächlich eine systematische Therapie mit u.a. Analgetika, Strahlentherapie und Bisphosphate für Knochenmetastasen.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Evidenz</b> (basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2010):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evidenzdarstellung der Phase-III-TROPIC-Studie (detaillierte Beschreibung der Studie siehe de Bono 2011)</li> </ul>

**Einzelstudie:**  
De Bono et al.  
(2010)

- Design:** Randomisierte, kontrollierte, open-label Phase-III-Studie (**TROPIC-Studie**)
- Population:** 755 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Die Patienten haben vorab eine Hormontherapie bekommen und zeigten während oder nach einer Docetaxel-basierten Therapie einen Progress. In einem frühen Amendment (nach 59 Patienten) wurde die Docetaxel-Mindestdosis auf 225 mg/m<sup>2</sup> festgelegt.
- Intervention:** Die Patienten wurden auf Cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n=378 Patienten) oder Mitoxantron (12 mg/m<sup>2</sup>; i.v.; n=377) randomisiert. Alle Patienten erhielten 10 mg/d Prednison. Begleitende Bisphosphonat-Therapie war erlaubt.
- **Einschlusskriterien:**
    - Pathologisch nachgewiesenes Prostatakarzinom mit dokumentierter Krankheitsprogression während/nach der Behandlung mit Docetaxel.
    - Alter ≥ 18 Jahre mit einem ECOG Score von 0 bis 2.
    - Progression (PSA oder RECIST)
    - Kastration (chirurgisch oder medikamentös) ,
    - Adäquate hämatologische, hepatische, renale und kardiale Funktion
  - **Ausschlusskriterien:**
    - Patienten mit vorangegangener Mitoxantron-Therapie, Strahlentherapie ≥ 40% des Knochenmarkes oder Krebstherapie innerhalb der 4 Wochen vor Einschluss in die Studie
    - Grad ≥ 2 periphere Neuropathie oder Stomatitis
    - Andere schwere Krankheiten inkl. sekundäre Krebstumore
    - Überempfindlichkeit hinsichtlich der Studienarzneimittel
    - Kumulative Docetaxel Dosis < 225 mg/m<sup>2</sup> (Amendment)
    - Vorherige Malignität (es sei den krankheitsfrei für ≥ 5 Jahre)
    - Gehirn- oder leptomeningeale Beteiligung.
  - **Endpunkte:**
    - Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
    - Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (Kombinationsendpunkt: definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten Tag der Progression von Tumor, PSA und Schmerz oder Tod). Weitere sekundäre Endpunkte waren: Tumor-, PSA-, und Schmerzansprechrates, die allgemeine Sicherheit und die Pharmakokinetik.
  - **Ergebnisse** (jeweils Cabazitaxel vs. Mitoxantron):
    - Medianes Gesamtüberleben: 15,1 Monate (14,1-16,3) vs. 12,7 (11,6-13,7); HR: 0,70; 95%: 0,59-0,83; p < 0,0001
    - Medianes progressionsfreies Überleben: 2,8 Monate (2,4-3,0) vs. 1,4 (1,4-1,7); HR: 0,74; 95% KI: 0,64-0,86; p<0.0001
    - Tumoransprechrates: 14,4% (9,6-19,3) vs. 4,4% (1,6-7,2); OR: 3,65; 95% KI: 1,68-7,93; p = 0,0005
    - PSA-Ansprechrates: 39,2% (33,9-44,5) vs. 17,8% (13,7-22,0); OR: 2,97; 95% KI: 2,07-4,26; p = 0,0002
    - Tumorprogression: 8,8 (3,9-12,0) Monate vs. 5,4 (2,3-10,0) Monate, HR: 0,61; 95% KI: 0,49-0,76; p < 0,0001
    - PSA-Progression: 6,4 (2,2-10,1) Monate vs. 3,1 (0,9-9,1) Monate; HR: 0,75; 95% KI: 0,63-0,90; p = 0,001
    - Schmerzansprechen und Schmerzprogression: keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,63 und p=0,52)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nebenwirkungen (UE) Cabazitaxel:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren hämatologischer Art. UE ≥ Grad 3: Neutropenie (82%); febrile Neutropenie (8%); Leukopenie (68%); Anämie (11%); Thrombozytopenie (4%).</li> <li>○ Andere Nebenwirkungen die bei ≥ 20% der Patienten berichtet wurden waren: Diarrhöe (47%); Fatigue (37%); Asthenie (20%); Übelkeit (34%); Erbrechen (23%) und Verstopfung (20%).</li> <li>○ 18 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Infusion; davon 7 Patienten aufgrund einer Neutropenie bzw. deren klinischen Folgen</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Standard für die Definition für Docetaxel-Resistenz fehlt. Die Definition der Krankheitsprogression für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom bleibt schwierig und basiert oft auf einer Kombination aus Parametern, wie steigende PSA-Konzentration (Serum), neuen bzw. vergrößerten radiologischen Läsionen oder Auftreten von Symptomen.</li> <li>○ Studien sind nötig, die den klinischen Nutzen von neuen Biomarkern wie z.B. zirkulierende Tumorzellen 19 oder "caspase-cleaved cytokeratin product M3020" evaluieren um die frühe Identifikation eines Krankheitsprogresses und die Definition einer Docetaxel Resistenz zu verbessern.</li> <li>○ Es wurden in der Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben.</li> </ul>
<p><b>Einzelstudie:</b> <b>de Bono et al.</b> <b>(2011)</b></p> <p><b>Siehe auch:</b> <b>Sonpavde et al</b> <b>(2011; system.</b> <b>Review)</b></p>	<p><u>Design:</u> Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie.</p> <p><u>Vergleich:</u> Abirateronacetat plus Prednison vs. Placebo plus Prednison (2:1 Verhältnis); bei Patienten die vorher eine Docetaxeltherapie erhalten haben (Docetaxel Therapieversagen)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben.</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PSA Progression; PPS, PSA Ansprechen.</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf N=1195 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12.8 Monaten, zeigte sich ein stat. signifikant längeres Gesamtüberleben unter einer Therapie mit Abirateronacetat plus Prednison, wenn gegen Placebo plus Prednison verglichen wurde (14.8 Monate vs. 10.9 Monate; HR: 0.65; 95% KI: 0.54 - 0.77; p&lt;0.001). Daraufhin wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben (Zwischenanalyse).</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Alle anderen sekundären Endpunkte, zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber Placebo (PSA Progression: 10.2 vs. 6.6 Monate; p&lt;0.001) / PPS: 5.6 Monate vs. 3.6 Monate; p&lt;0.001), und PSA Ansprechen: 29% vs. 6%, p&lt;0.001).</li> <li>• <u>Nebenwirkungen (UE):</u> Die häufigste UE war Fatigue, welche in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar auftrat. Andere häufig auftretende UE waren Rückenschmerz, Übelkeit, Verstopfung, Knochenschmerz und Arthralgie (meist Grad 1 oder 2). Es traten mehr Harnwegsinfektionen unter Abirateronacetat auf (Grad 1 oder 2). Nebenwirkungen die mit einem erhöhten Mineralcorticoid-Level assoziiert waren (u.a. Hypokalemie; Flüssigkeitsretension, Ödeme, Hypertension), sowie Herzerkrankungen</li> </ul>

und Leberfunktionsstörungen, kamen häufiger unter einer Therapie mit Abirateronacetat vor.

**Beckett et al. (2012)**

**Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis Februar 2012**

**Übersicht der vorhandenen Studien zu Abirateronacetat bei mCRPC**

**Patienten:**

	Phase / Design	Dosierung	Primärer Endpunkt	Primärer EP Ergebnisse	Nebenwirkungen
<b>Reid (2010)</b>	2/OP, SA	1 g orally once daily while fasting	PSA reduction of at least 50%	51% of pts. (no comparison)	Hypokalemia (55%), fatigue (31%), anorexia (20%), hypertension (17%), nausea (16%), fluid retention (15%)
<b>Danila (2010)</b>	2/OP, SA	1 g orally every morning while fasting	PSA reduction of at least 50%	43% of pts. (95% CI 30 to 55; no comparison)	Fatigue (34%), nausea (14%), vomiting (12%)
<b>De Bono (2011)</b>	3/ R, DB, PC	1 g orally daily 1 hour prior to or 2 hours following meal	Survival	14.8 months (abiraterone) vs 10.9 (placebo); mortality 42% vs 55% (HR 0.65; 95% CI 0.54-0.77)	Diarrhea (18%), arthralgia (27%), urinary tract infection (12%), fluid retention and edema (31%), hypokalemia (17%)

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

**G-BA Beschlüsse /IQWiG**

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



<p>Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>b) Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen:</p> <p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<p><b>G-BA (2012):</b> Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abirateronacetat</p> <p><i>Siehe auch: IQWiG Bericht (2012): Abirateronacetat –</i></p> <p>Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</p>	<p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:</p> <p>a) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt:</p> <p>Für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>b) Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen:</p> <p>Für Patienten, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, gilt ein <u>Zusatznutzen als nicht belegt</u>, da die erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt wurden (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>
<b>Leitlinien</b>	
<b>Quelle</b>	<b>Empfehlung</b>
<p>Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), S3-Leitlinie, Stand: März, 2011</p>	<p><b>Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich (Empfehlungsgrad B, LoE 1+): <i>"Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zyto-statischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich</i></li> </ul>

angeboten werden."

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

### **Empfehlungen Erstlinientherapie (modifiziert 2011 oder neu 2011) für symptomatische Patienten:**

- Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden (**LoE: 4 / SoE: 0**):
  - Chemotherapie
  - hormonablativ Therapie
  - Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison)
  - Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper
  - lokale perkutane Strahlentherapie
  - Radionuklidtherapie
  - symptombezogene Supportivtherapie
- Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand soll als Erstlinientherapie die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden. (**LoE: 1+ / SoE: A**)

### **Zweitlinientherapie:**

- Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden. (**LoE: 1+ / SoE: A**)
- Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden. Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt. Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v.a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen. (**LoE: 1+ / SoE: A**)
- Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert. (**LoE: 1+ / SoE: 0**)
- Hat sich der Patient gegen eine zytostatische oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden. (**LoE: 1-3 / SoE: A**)

### **Hormonablativ Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms**

- Patienten mit asymptomatischem metastasierten Prostatakarzinom kann eine Androgendeprivation angeboten werden. (**LoE: 1++ / SoE: 0**)
- Bestandteil der Aufklärung über eine Androgendeprivation sollen insbesondere folgende Punkte sein (**LoE: 4 / SoL: A**):
  - der palliative Charakter der Therapie;
  - Einfluss auf die Lebensqualität;
  - mit einer Androgendeprivation verbundenen unerwünschten Wirkungen;
  - Verlängerung des progressionsfreien Überlebens;
  - dass eine Verlängerung des Gesamtüberlebens fraglich ist
- Wenn die Indikation zur Androgendeprivation besteht, soll diese medikamentös oder operativ erfolgen. (**LoE: 1++ / SoE: A**)
- Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom kann alternativ zur Androgendeprivation eine Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden. (**LoE: 4 / SoE: 0**)

- Patienten mit metastasiertem PCa sollen vor Einleitung einer Therapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen über die im Vergleich zu einer Androgen-deprivation kürzere Gesamtüberlebenszeit aufgeklärt werden. Möglicherweise gilt dies nur für Patienten mit ausgedehnter Metastasierung. **(LoE: 4 / SoE: A)**
- Die kombinierte, maximale Androgenblockade kann als Primärtherapie zum Einsatz kommen. **(LoE: 1+ / SoE: 0)**
- Nach vorheriger Aufklärung über die noch fehlenden Langzeitdaten kann die intermittierende Androgendeprivation eingesetzt werden. **(LoE: 1+ / SoE: 0)**

#### **Therapie des androgenunabhängigen / kastrationsresistenten ProstataCA:**

- Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sollen über folgende Inhalte aufgeklärt werden:
  - Eine Heilung kann nicht erreicht werden.
  - Eine Änderung der antihormonellen Therapie oder eine zusätzliche Chemo- oder Steroidtherapie kann Symptome lindern.
  - Die Überlebenszeit wird durch eine Chemotherapie oder eine Zweitlinientherapie mit Abirateron im Mittel um einige Monate verlängert.
  - Die Therapien sind mit Nebenwirkungen verbunden.
  - Die Auswirkungen auf die Lebensqualität sind unzureichend untersucht. **(Grade A)**
- Folgende für eine Therapieentscheidung ausschlaggebende Faktoren sollen bedacht werden:
  - Symptomatik
  - Nebenwirkungen der Therapieoptionen
  - Patientenpräferenz
  - Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität
  - Progressionsdynamik;
  - Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast**(LoE: 4 / SoE: A).**

#### **Erstlinientherapie asymptomatische Patienten**

- Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. Die Auswirkungen einer Beendigung der AD sind bisher unzureichend untersucht. **(LoE: 4 / SoE: 0)**
- Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden:
  - Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.
  - Eine kombinierte Androgendeprivation ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.
  - Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen**(LoE: 1-3 / SoE: A)**
- Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden bei **(LoE: 4 / SoE: 4):**
  - raschem PSA-Anstieg (PSADT < 3 Monate)
  - Progression in der Bildgebung;
  - PSA-Anstieg und Therapiewunsch.
 Eine Verbesserung des Überlebensvorteils bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen

European Association of Urology (EAU),  
Stand: 2010

Update der systemat. Literaturrecherche auf aktuelle Daten zwischen 2007-2010

## Zytotoxische Therapie bei kastrations-resistentem Prostatakarzinom:

### Erstlinientherapie:

- Bei Patienten, die für eine zytotoxische Therapie geeignet sind, wird Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen empfohlen (signifikanten Überlebensvorteil, **Grade A**)
- Second-Line Docetaxel sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf die vorherige Therapie mit Docetaxel reagiert hat. Ansonsten ist die Behandlung individuell zu bestimmen (**Grade B**)
- Patienten die aufgrund HRPC Knochenmetastasen entwickelt haben, wird entweder Docetaxel oder Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Hydrokortison als mögliche Therapieoptionen empfohlen. Docetaxel wird dabei bevorzugt, aufgrund eines signifikanten Vorteils hinsichtlich Schmerzlinderung und Lebensqualität (**Grade A**).

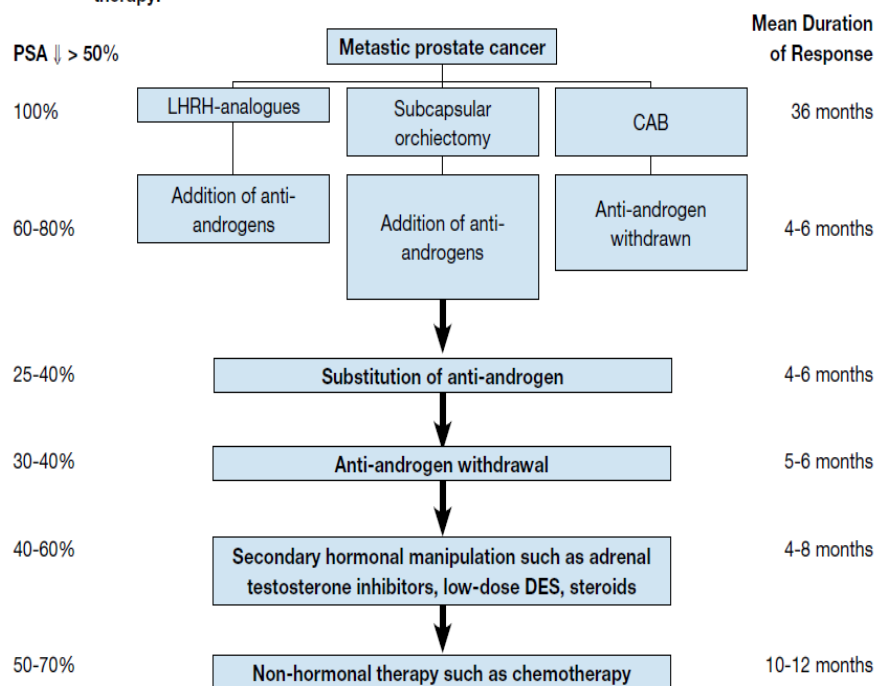
### Zweitlinientherapie:

- Cabazitaxel sollte anschließend an eine Docetaxel-Therapie, als effektive Second-Line Behandlung in Betracht gezogen werden (**Grade A**)  
*"According to the positive results of this prospective randomised clinical phase III trial (level of evidence: 1), cabazitaxel should be considered in the management of progressive CRPCA following docetaxel therapy."*

### Treatment after hormonal therapy

- It is recommended to stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented (**LoE: B**)
- Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect is apparent (**LoE: B**)
- No clear-cut recommendation can be made for the most effective drug for secondary hormonal manipulations because data from randomised trials are scarce (**LoE: C**)

Figure 1: Flowsheet of the potential therapeutic options after PSA progression following initial hormonal therapy.



LHRH = luteinising hormone releasing hormone; CAB = complete androgen blockade;  
DES = diethylstilboesterol.

<p>Canadian Urological Association (CUA), Stand: Juni 2010</p>	<p><b>Erstlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Docetaxel + Prednison in dreiwöchiger Gabe (<b>LoE 1, Gr A</b>)</li> <li>• Weitere Therapiealternativen ohne lebensverlängernden Effekt: Docetaxel (wöchentlich) und Mitoxantron (<b>LoE 2, Gr B</b>)</li> </ul> <p><b>Zweitlinientherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitoxantron <i>"For now, mitoxantrone is considered the de facto second-line chemotherapy, but has limited activity and increased toxicity in this setting". (LoE 4, Gr D)</i></li> <li>• Docetaxel Wiederbehandlung Bei Patienten die keine definitive Docetaxel-Resistenz gezeigt haben, kann eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Betracht gezogen werden: <i>"For patients who have not demonstrated definitive evidence of resistance to docetaxel, retreatment with docetaxel agent can be considered" (LoE 3, Gr C)</i></li> <li>• Cabazitaxel <i>"In light of these positive results, cabazitaxel may soon play a prominent role as second-line treatment in CRPC patients."</i></li> </ul> <p><b>Nicht empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estramustin wird aufgrund eines erhöhten Risiko bei klinisch bedeutsamen Toxizitäten, bei gleichzeitigem Fehlen eines Nachweises hinsichtlich einer Lebensverlängerung oder Palliation, nicht empfohlen. (<b>LoE 2, Grade C</b>)</li> </ul> <p><b>Secondary hormonal manipulations</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients who develop CRPC and who are relatively asymptomatic, secondary hormonal treatments may be attempted. (<b>LoE: 2 / SoE: C</b>)</li> <li>• For patients who have undergone TAB, the antiandrogen could be discontinued to exclude an antiandrogen withdrawal response (AAWD). The introduction or changes of an AA or the use of ketoconazole has been reported to have transient PSA reductions in about 30% of patients. (<b>LoE: 3 / SoE: C</b>)</li> <li>• Because the androgen receptor remains active in most patients who have developed castration resistant disease, it is recommended by groups, such as ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), CCO (Cancer Care Ontario) and others, that ADT should be continued. (<b>LoE: 3 / SoE: C</b>)</li> </ul>
<p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines Version 3.2012 Prostate Cancer</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemic chemotherapy should be reserved for men with castration-recurrent metastatic prostate cancer except when studied in clinical trials. (<b>2A recommendation</b>)</li> <li>• Every 3-week docetaxel and prednisone is the preferred first-line chemotherapy treatment based upon phase 3 clinical trial data for men with symptomatic castration-recurrent prostate cancer. Symptomatic patients who are not candidates for docetaxel-based regimens could be treated with mitoxantrone and prednisone. Only regimens utilizing docetaxel on an every 3 week schedule demonstrated beneficial impact on survival. The duration of therapy should be based on the assessment of benefit and toxicities. In the pivotal trials establishing survival advantage of docetaxel-based chemotherapy, patients received up to 10 cycles of</li> </ul>

treatment if no progression and no prohibitive toxicities were noted. (**category 1**)

- Men who failed docetaxel-based chemotherapy should be encouraged to participate in clinical trials. However, cabazitaxel with prednisone has been shown in a randomized phase 3 study to prolong overall survival, progression-free survival, and PSA and radiologic responses when compared with mitoxantrone and prednisone and is FDA approved in the post-docetaxel second line setting. (**category 1**)
- Mitoxantrone has not demonstrated a survival improvement in this post-docetaxel setting but remains a palliative therapeutic option, particularly in men who are not candidates for cabazitaxel therapy. No chemotherapy regimen to date has demonstrated improved survival or quality of life following cabazitaxel, and trial participation should be strongly encouraged. Outside of a clinical trial, several systemic agents have shown palliative benefits in single arm studies. Treatment decisions should be individualized based on comorbidities and functional status. Finally, for patients who have not demonstrated definitive evidence of progression on prior docetaxel therapy, retreatment with this agent can be attempted. (**2A recommendation**)
- Abiraterone acetate with low-dose prednisone prolongs overall survival among men with metastatic CRPC who have been treated previously with docetaxel, as demonstrated in a randomized, placebo-controlled phase III trial. Statistically significant improvements in time to progression, tumor response and PSA also were observed. Thus, the administration of abiraterone acetate (1000 mg per day without food) with prednisone (5 mg twice daily) is a reasonable treatment option after docetaxel has failed. Side effects of abiraterone acetate that require ongoing monitoring include hypertension, hypokalemia, peripheral edema, liver injury, and fatigue, as well as the known side effects of ADT and long-term corticosteroid use. (**category 1**)
- Abiraterone acetate also can be considered for men with metastatic CRPC who are not candidates for chemotherapy. Use of abiraterone acetate in patients who have not received prior docetaxel is based on single-arm, phase 2 clinical trial data. A phase III placebo-controlled trial in the pre-docetaxel setting has been completed; results are not yet available. Until those results are available, docetaxel remains standard of care for CRPC patients refractory to secondary hormone therapy who are candidates for chemotherapy. (**2B recommendation**)

**Notes:**

Currently, no consensus exists for the best additional therapy following docetaxel failure in metastatic CRPC patients. Options include abiraterone acetate (category 1), cabazitaxel (category 1), salvage chemotherapy, docetaxel rechallenge, mitox-antrone, secondary ADT, sipuleucel-T, and participation in clinical trials.

The NCCN panel included cabazitaxel as an option for second-line therapy after docetaxel failure for patients with symptomatic metastatic CRPC. This recommendation is category 1 based on randomized phase III study data, however, extension of survival is relatively short and side effects are relatively high. [...] Cabazitaxel should be stopped upon clinical disease progression or intolerance. [...]

The decision to initiate therapy with abiraterone acetate with prednisone or cabazitaxel with prednisone in the post-docetaxel CRPC setting should be based on the available high-level evidence of safety, efficacy, and tolerability of these agents and the application of this evidence to an individual patient. There are no randomized trials comparing these two agents, and there are currently no predictive models or biomarkers that are able to identify patients who are likely to benefit from either approach.

Choice of therapy is based largely on clinical considerations which include patient's preferences. The NCCN recommends that patients be monitored closely with radiologic imaging, PSA tests, and clinical exams for evidence of progression.

NCCN panelists agreed that docetaxel rechallenge may be useful in some patients (category 2 instead of category 1 in this setting).

Mitoxantrone remains a palliative treatment option for men who are not candidates for taxane-based therapy based on older randomized studies showing improved palliative responses and duration of palliative benefit.

While limited evidence suggests potential palliative benefits with mitoxantrone and a variety of chemotherapeutic or hormonal agents, no randomized studies have demonstrated improved survival with these agents after docetaxel failure.

Treatment with these agents could be considered after an informed discussion between the physician and an individual patient about treatment goals and risks/side effects and alternatives, which must include best supportive care.

#### **Principles of androgen deprivation therapy**

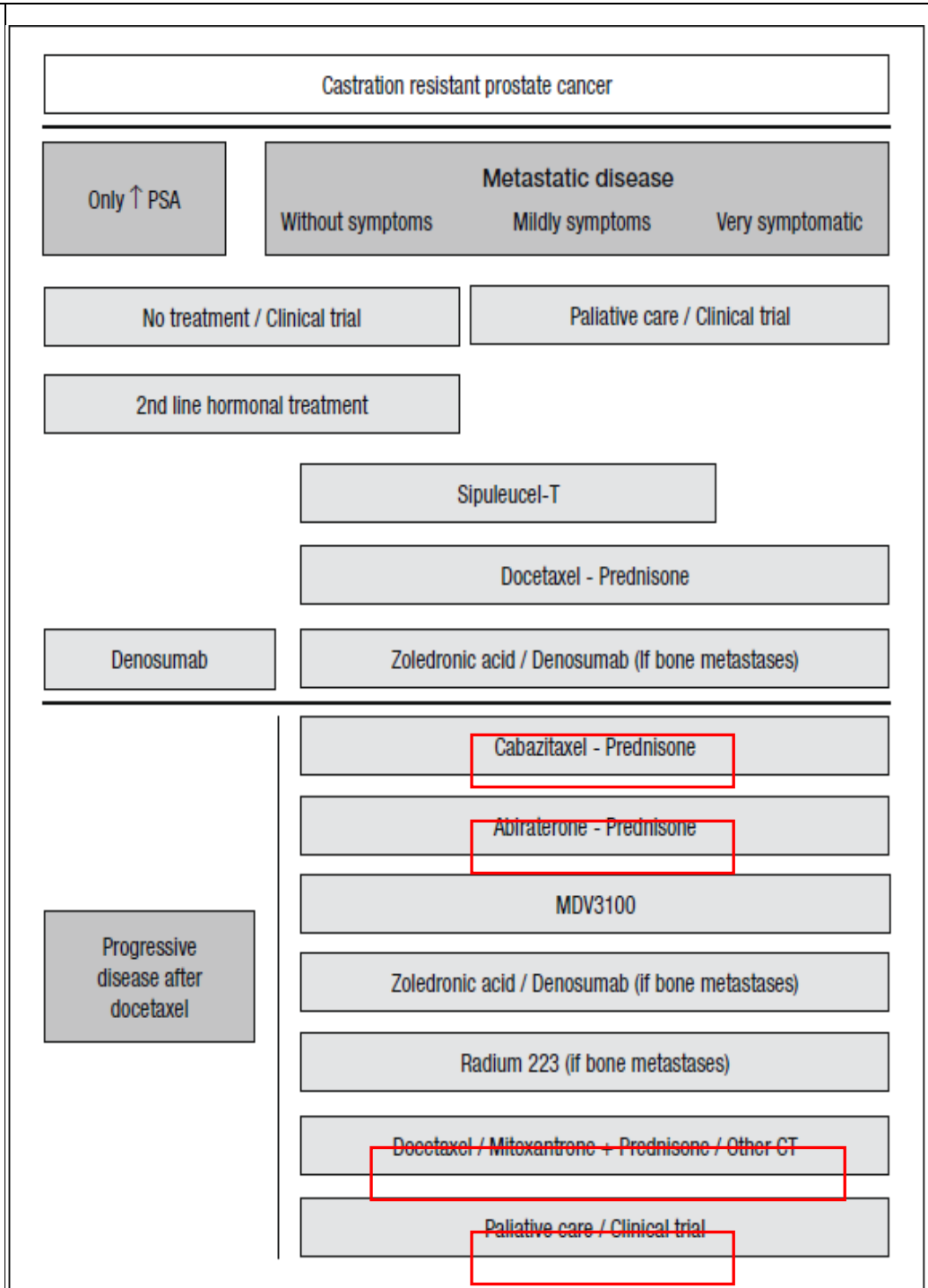
- Patients who do not achieve adequate suppression of serum testosterone (less than 50 ng/dl) with medical or surgical castration can be considered for additional hormonal manipulations (with estrogen, antiandrogens, or steroids), although the clinical benefit is not clear (**LoE: 2A**).

#### **Secondary hormonal therapy (non-symptomatic patients)**

- Androgen receptor activation and autocrine/paracrine androgen synthesis are potential mechanisms of recurrence of prostate cancer during ADT. This castrate levels of testosterone should be maintained while additional therapies are applied. (**LoE: 2A**)
- A variety of strategies can be employed that may afford clinical benefit if initial ADT has failed, which include anti-androgen withdrawal, administration of anti-androgens (bicalutamide, nilutamide, flutamide), administration of adrenal/paracrine androgen synthesis inhibitors [(ketoconazole or abiraterone acetate) **LoE: 2B**], or the use of estrogens, such as diethylstilbestrol (DES); however, none of these agents have yet demonstrated a prolongation in overall survival in the pre-chemotherapy setting. (**LoE: 2A/B**)
- Docetaxel: Although most patients without symptoms are not interested in chemotherapy, the survival benefit reported for docetaxel applies to those with or without symptoms. Docetaxel may be considered for patients with signs of rapid progression or hepatic metastases despite lack of symptoms. (**LoE: 2A**)
- Clinical trial (**LoE: 2A**)

*Hinweis: Für symptomatische Patienten siehe Empfehlungen zu Chemotherapy (oben) und Anhang.*

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

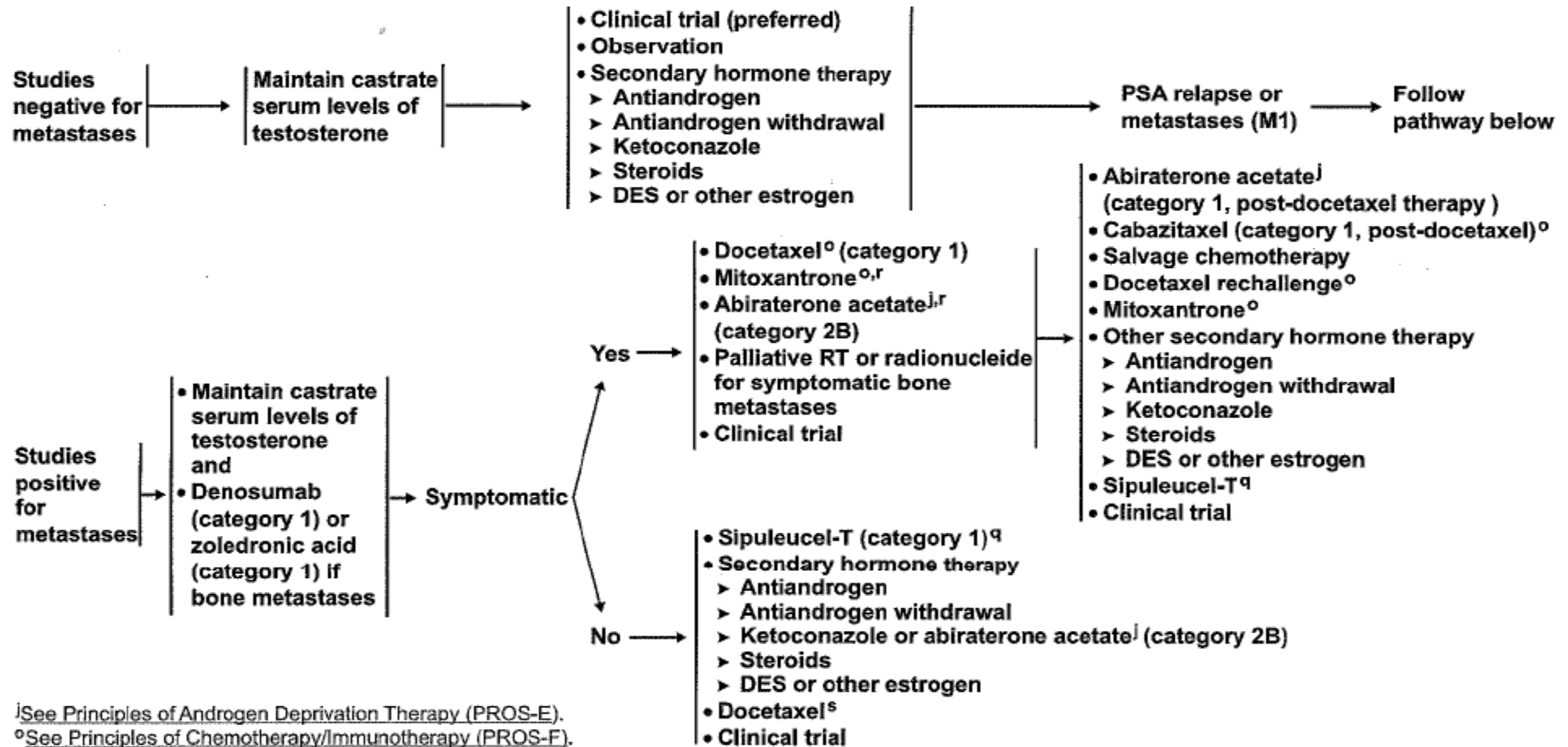


**Fig. 1** Therapeutic options for CRPC according to results obtained in phase III trials



**Anhang:**

**Additional systemic therapy for castration-recurrent prostate cancer (CRPC) (Quelle: NCCN 2012)**



<sup>j</sup>See Principles of Androgen Deprivation Therapy (PROS-E).

<sup>o</sup>See Principles of Chemotherapy/Immunotherapy (PROS-F).

<sup>q</sup>Sipuleucel-T is appropriate for asymptomatic or minimally symptomatic patients with ECOG performance status 0-1. Sipuleucel-T is not indicated in patients with hepatic metastases or life expectancy <6 months.

<sup>r</sup>For patients who are not candidates for docetaxel-based regimens.

<sup>s</sup>Although most patients without symptoms are not interested in chemotherapy, the survival benefit reported for docetaxel applies to those with or without symptoms. Docetaxel may be considered for patients with signs of rapid progression or hepatic metastases despite lack of symptoms.

### **Relevante Primärstudien:**

1. **Tannock et al. 2004:** Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer.  
In: N Engl J Med 351 (2004), Nr.15, S.1502-12 (siehe Literaturübersicht)
2. **Petrylak DP et al 2004:** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20 (siehe Literaturübersicht)
3. **Berthold et al, 2008,** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel + prednisone or mitoxantrone + prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008;26(2):242-5
  - Overall survival (primary end point): statistically significant benefit for the 3-weekly docetaxel group compared with the mitoxantrone group (hazard ratio 0.76 (95% CI 0.62 to 0.94, p = 0.009)). At the time of analysis 166/335 (50%) patients receiving 3-weekly docetaxel and 201/337 (60%) of patients receiving mitoxantrone had died. The median survival was 18.9 months (95% CI 17.0 to 21.2) in the 3-weekly docetaxel group compared with 16.5 months (95% CI 14.4 to 18.6) in the mitoxantrone group. There was no statistically significant difference in overall survival between the weekly docetaxel group and the mitoxantrone group, with a hazard ratio for death of 0.91 (95% CI 0.75 to 1.11).
  - Quality of life response was defined as a 16-point improvement in score on the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) questionnaire, compared with baseline, on two measures at least 3 weeks apart. There was a statistically significant benefit in terms of quality of life response observed for both the 3-weekly docetaxel group (22% [61/278] response; 95% CI 17 to 27%) and the weekly docetaxel group (23% [62/270] response; 95% CI 18 to 28%) compared with the mitoxantrone group (13% [35/267] response; 95% CI 9 to 18%), giving a relative risk of 1.67 (95% CI 1.14 to 2.45, p = 0.009) for the 3-weekly docetaxel group, and 1.75 (95% CI 1.20 to 2.56, p= 0.005) for the weekly docetaxel group. The responses to the FACT-P questionnaire were not mapped to utility values.
  - In TAX327 a statistically significant benefit in terms of PSA response was observed for the 3-weekly docetaxel group (45% [131/291] response; 95% CI 40 to 51%) compared with the mitoxantrone group (32% [96/300] response; 95% CI 26 to 37%), giving a relative risk of 1.41 (95% CI 1.14 to 1.73).

### Detallierte Recherchestrategie

Cochrane Library am 10.07.2012

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

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

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

MEDLINE (PubMed) am 10.07.2012

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

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#19	Search (#10) OR #18	2297
#23	Search (#10) OR #18 Filters: Publication date from 2011/01/01 to 2012/12/31	507
#24	Search (((hormone) OR androgen) OR castrate) OR castration	1262358
#25	Search (((independent) OR independence) OR resistant) OR resistance) OR refractory	1227275
#26	Search (#24) AND #25	112588
#27	Search (#23) AND #26	41

#27 34 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 09.07.2012

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

#10 2 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Einzelstudien am 12.07.2012

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

#31 11 Treffer in Datenbank aufgenommen

Cochrane Library nach Einzelstudien am 12.07.2012

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

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

Clinical Trials [3]

0 Clinical Trials in Datenbank aufgenommen

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

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

## **Literaturverzeichnis:**

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

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

**Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26 (2): 242-5.

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

**Collins R, Trowman R, Norman G, Light K, Birtle A, Fenwick E, Palmer S, Riemsma R.** A systematic review of the effectiveness of docetaxel and mitoxantrone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Br J Cancer 2006; 95 (4): 457-62.

**de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376 (9747): 1147-54.

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

**De Dosso S, Berthold DR.** Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions. Expert Opin Pharmacother 2008; 9 (11): 1969-79.

**Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0- 1. Aktualisierung 2011. Stand: September, 2011. AWMF Leitlinien-Register Nr 043-022OL. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf), Zugriff am 09.07.2012.

**Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU).** Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Stand: März, 2011. AWMF Leitlinien Register Nr 043-022OL. [http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.dgu.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf), Zugriff am 21.04.2011.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabazitaxel. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

**Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abirateronacetat. Vom 29. März 2012. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012.

**Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Matveev V, Mason M, Mottet N, Schmidt H, Wiegel T, Zattoni F.** EAU Guidelines on Prostate cancer. Stand: Juni 2010. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>, Zugriff am 21.04.2011.

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

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

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

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

**National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2012.

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf), Zugriff am 09 07 2012.

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

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. NICE Technology Appraisal Guidance 101. Stand: Juni 2009. London: NICE, 2009.

**Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351 (15): 1513-20.

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

**Regional Drug and Therapeutics Centre (RDTC).** The use of cabazitaxel for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. Newcastle upon Tyne: RDTC, 2011.

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

**Shelley M, Harrison C, Coles B, Stafforth J, Wilt T, Mason M.** Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (4): CD005247.pub2.

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

**Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351 (15): 1502-12.

**Winquist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H .** Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. BMC Cancer 2006; 6 112.



### 3. Addendum zur IQWiG-Nutzenbewertung



IQWiG-Berichte – Nr. 171

## **Addendum zum Auftrag A13-06 (Abirateronacetat [neues Anwendungsgebiet])**

### **Addendum**

Auftrag: A13-22  
Version: 1.0  
Stand: 13.06.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-06 (Abirateronacetat [neues Anwendungsgebiet])

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.05.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-22

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Volker Vervölgyi
- Corinna Kiefer
- Beate Wieseler

**Schlagwörter:** Abirateron, Prostata Tumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Abiraterone, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Verzerrungspotenzial</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3 Ergebnisse</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	10
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	13
<b>3 Literatur</b> .....	<b>14</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Gegenüberstellung der Angaben zu aufgetretenen Ereignissen in der Stellungnahme und dem Dossier bzw. Studienbericht der Studie COU-AA-302.....	3
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	5
Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zu Morbidität und Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	6
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nutzenendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen.....	11
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadensendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	12
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen.....	13

#### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgenentzugstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary of Medical Activities
MMRM	Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	Standardisierte Mittelwertsdifferenz
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.05.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-06 (Nutzenbewertung von Abirateronacetat [neues Anwendungsgebiet] [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Abirateronacetat (im Folgenden als „Abirateron“ bezeichnet) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 06.05.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie COU-AA-302 (Vergleich Abirateron + Prednison + konventionelle Androgenenzugstherapie [ADT] bzw. Placebo + Prednison + ADT). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Bewertung A13-06 vom IQWiG als relevant eingeschlossen. Auf Basis der im Dossier vom pU vorgelegten Daten lagen jedoch insbesondere für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entweder keine oder größtenteils keine verwertbaren Daten vor. Die nachgereichten Daten umfassen im Wesentlichen neue Auswertungen zu diesen Endpunkten aus der Studie COU-AA-302.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren für die Studie COU-AA-302 nachgereichten Auswertungen beauftragt. Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responsekriterium) sowie zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Abirateron hinsichtlich der Lebensqualität belegt ist und Unsicherheiten auf der Schadensseite behoben werden.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Ergebnisse für die Studie COU-AA-302 auftragsgemäß dargestellt und bewertet. Anschließend werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateron unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

### 2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

In seiner Stellungnahme [2] legte der pU zum einen, wie in der Bewertung A13-06 vorgeschlagen [1], Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis vor. Zum anderen reichte er Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate (FACT-P), vor. Während für die Bewertung A13-06 nur Ergebnisse pro Behandlungszyklus vorgelegen hatten, wurden in den nachgereichten Auswertungen, wie ebenfalls in der Bewertung A13-06 vorgeschlagen, die Mittelwerte über den gesamten Studienverlauf zwischen den Behandlungsgruppen der Studie COU-AA-302 verglichen, sodass nun eine Bewertung des Gesamteffekts über den gesamten Studienverlauf möglich war.

Neben den im Auftrag des G-BA beschriebenen Auswertungen zu UE und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in den vom des pU in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen auch Angaben zur Änderung des stärksten Schmerzes und Beeinträchtigung des Patienten durch den Schmerz im Studienverlauf, jeweils gemessen mit dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) vor. Wie für den FACT-P vergleicht der pU auch für die BPI-SF die Mittelwerte über den gesamten Studienverlauf zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Endpunkte wurden grundsätzlich als patientenrelevant und der verwendete Fragebogen als hinreichend valide angesehen. Aus diesem Grund wurden die Auswertungen auf Basis des BPI-SF im vorliegenden Addendum zusätzlich bewertet.

Für die in der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu den Endpunkten zu UE ergaben sich Diskrepanzen im Vergleich zum Dossier [3] und zum Studienbericht der Studie COU-AA-302 [4,5] hinsichtlich der in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigten Anzahl der Patienten mit Ereignissen. Aus den verfügbaren Informationen in der Stellungnahme und in den Anlagen zur Stellungnahme war nicht nachvollziehbar, worauf diese Diskrepanzen zurückzuführen waren. Neben dem Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall fanden sich in der Stellungnahme Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis pro Gruppe sowie die „eingetretenen Ereignisse“ pro Gruppe. Aus der Stellungnahme selbst ging nicht hervor, ob mit der Angabe „eingetretene Ereignisse“ die Anzahl der Patienten mit Ereignissen oder die Gesamtzahl der Ereignisse gemeint war. Lediglich anhand der in der Anlage zur Stellungnahme mitgelieferten Kaplan-Meier-Kurven ließ sich ableiten, dass es sich um die Anzahl der Patienten mit Ereignis handelte. Es ist allerdings nicht nachvollziehbar, warum sich diese Angaben in der Stellungnahme von denjenigen zur Anzahl der Patienten mit Ereignis im Dossier und dem Studienbericht der Studie COU-AA-302 unterscheidet. Teilweise haben laut den Angaben in der Stellungnahme mehr Patienten ein Ereignis als im Studienbericht, teilweise aber auch weniger. Dies ist auch deshalb nicht plausibel, als aus den Angaben hervorgeht, dass die Analysen auf dem gleichen Datenschnitt beruhen. Beim Endpunkt Gesamtrate UEs beruht die Überlebenszeitanalyse auf einer deutlich geringeren Patientenzahl als die Safety-Population der Studie COU-AA-302. Auch dieses Vorgehen ist



weder durch den pU begründet noch vor dem Hintergrund des gleichen zugrundeliegenden Datenschnitts nachvollziehbar. Zur Verdeutlichung sind die Diskrepanzen in der folgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Angaben zu aufgetretenen Ereignissen in der Stellungnahme und dem Dossier bzw. Studienbericht der Studie COU-AA-302

Endpunkt	Angabe laut Stellungnahme	Angabe laut Dossier bzw. Studienbericht
	eingetretene Ereignisse Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT* n/N	Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT* n/N
UEs	522/527 vs. 507/522	538/542 vs. 524/540
Schwere UEs (CTCAE -Grade 3 und 4)	268/542 vs. 234/538	267/542 vs. 235/540
SUEs	199/542 vs. 163/539	188/542 vs. 146/540
Therapieabbrüche wegen UEs	57/542 vs. 50/540	58/542 vs. 53/540
Frakturen	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>
Flüssigkeitsretention / Ödeme	158/541 vs. 122/540	159/542 vs. 130/540
Ischämische Herzerkrankungen	26/542 vs. 20/540	25/542 vs. 20/540
Herzinsuffizienz	12/542 vs. 2/540	12/542 vs. 2/540
a: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens b: Für das UE Frakturen war nicht klar, auf Basis welcher Operationalisierung die Auswertung durchgeführt wurde (siehe Text), deshalb ist kein Referenzwert aus den Dossier bzw. den Studienbericht der Studie COU-AA-302 verfügbar. Aus diesem Grund erfolgt hier keine Darstellung. ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Zahlen unterscheiden sich insbesondere bei den Endpunkten Gesamtrate UEs und SUEs deutlich. Für den Endpunkt SUEs zeigte sich in der vom pU nachgelieferten Überlebenszeitanalyse zwar kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt jedoch nur geringfügig unterhalb des Nulleffekts (Hazard Ratio 1,21; 95 %-Konfidenzintervall [0,98; 1,49]). Für diesen Endpunkt ist nicht auszuschließen, dass sich das Ergebnis unter Berücksichtigung der Diskrepanz der berichteten Zahlen zwischen Stellungnahme und Dossier bzw. Studienbericht hinsichtlich der statistischen Signifikanz ändern würde. Eine Überprüfung des Einflusses der Diskrepanzen auf das Ergebnis ist aufgrund der Überlebenszeitanalysen allerdings nicht möglich.

Des Weiteren sind die in den vom pU in der Stellungnahme nachgereichten Kaplan-Meier-Kurven dargestellten hohen Anzahlen der Patienten, die zu einem bestimmten Zeitpunkt noch unter Risiko stehen, unter Berücksichtigung des im Dossier beschriebenen Abbruchs der

Studienmedikation und des damit verbundenen Abbruchs der Beobachtung nicht vereinbar. Der pU äußert sich in seiner Stellungnahme nicht dazu, sodass auch keine Informationen vorliegen, die diese Unklarheiten auflösen könnten.

Für den Endpunkt Frakturen ging aus den Angaben in der Stellungnahme zudem nicht hervor, auf Basis welcher Operationalisierung die Auswertung durchgeführt wurde. Im Studienbericht der Studie COU-AA-302 wurden Frakturen als UEs nicht separat ausgewertet. Daher war unklar, ob die vorgelegten Ergebnisse auf einem einzelnen Preferred Term (PT) nach MedDRA oder auf einer post hoc definierten Zusammenstellung von mehreren PTs beruhten.

Zusammenfassend sind die in der Stellungnahme nachgereichten Überlebenszeitanalysen aufgrund der unbegründeten diskrepanten Angaben im Vergleich zum Dossier und zum Studienbericht der Studie COU-AA-302 sowie aufgrund der fehlenden Angaben zur Operationalisierung bei Frakturen nicht verwertbar und wurden daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Auch für die nachgereichten Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich aus der Stellungnahme sowie der Anlage zur Stellungnahme Unklarheiten. Zum einen war unklar, auf welchem Datenschnitt die Analysen beruhten. Zudem ging aus den Informationen nicht hervor, wie viele Patienten tatsächlich in der Auswertung berücksichtigt wurden. In der entsprechenden vorgelegten Ergebnistabelle fand sich lediglich die Angabe zur Anzahl der randomisierten Patienten. Dass alle randomisierten Patienten in die Auswertung eingingen, ist jedoch nicht wahrscheinlich, da bereits zu Studienbeginn nicht für jeden Patienten Daten vorlagen und die Zahl der Patienten mit jedem Erhebungszeitpunkt niedriger wurde. Für die vorliegende Bewertung wurde daher angenommen, dass diejenige Zahl der Patienten in die Auswertung einging, für die zum ersten Beobachtungszeitpunkt nach Studienbeginn Werte vorlagen. Insgesamt wurde für die Ergebnisse zum Schmerz und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht davon ausgegangen, dass die beschriebenen Unklarheiten einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis haben, sodass die vorgelegten Daten in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wurden.

## 2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 2 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-06 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch den Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie	Studienerebene	Endpunkte		
		Stärkster Schmerz (gemessen mit dem BPI-SF)	Beeinträchtigung durch den Schmerz (gemessen mit dem BPI-SF)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-P)
COU-AA-302	n	h	h	h
h: hoch; n: niedrig; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form, FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate, RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene niedrig. Endpunktbezogen wurde das Verzerrungspotenzial für alle im vorliegenden Addendum betrachteten Endpunkte als hoch bewertet.

Die Endpunkte zum BPI-SF und zum FACT-P wurden nur bis zum Ende der Behandlungsphase mit der Studienmedikation erhoben. Die Studienbehandlung wurde bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Bei einer Progression der Erkrankung beendeten die Patienten die randomisierte Behandlung. Dabei ist der Anteil der Patienten, die die Studienbehandlung beendet haben oder die Studie aus anderen Gründen abgebrochen haben, in der Placebo-Gruppe deutlich höher als in der Abiraterongruppe, sodass auch die medianen Behandlungsdauern (und damit auch die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte) sich deutlich unterscheiden (13,8 vs. 8,3 Monate). Aufgrund des möglichen Zusammenhangs zwischen der Progression und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. dem Schmerz ist fraglich, ob die Annahme für eine MMRM-Analyse des „missing at random“ erfüllt ist. Somit kann für die Endpunkte zum BPI-SF und zum FACT-P nicht von einer unverzerrten Schätzung des Behandlungseffekts ausgegangen werden. Ein weiterer möglicherweise verzerrender Aspekt sind die in Abschnitt 2.1 beschriebenen Unklarheiten hinsichtlich der in der Analyse berücksichtigten Patientenzahlen.

### 2.3 Ergebnisse

Tabelle 3 stellt die stetigen Daten zu den Auswertungen zum Schmerz, gemessen mit dem BPI-SF, und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P, dar.

Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zu Morbidität und Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron / Prednison / ADT			Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup>			Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SE)	Mittelwerte über Beobachtungs- zeitraum MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SE)	Mittelwerte über Beobachtungs- zeitraum MW <sup>c</sup> (SE)	Mittelwert- differenz <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>COU-AA-302<sup>f</sup></b>								
<b>Morbidität</b>								
<b>BPI-SF</b>								
Stärkster Schmerz	511	1,11 (0,08)	1,31 (0,06)	502	1,13 (0,08)	1,67(0,06)	-0,36 [-0,53; -0,19]; p < 0,001	-0,26 [-0,38; -0,14]; p < 0,001
Beeinträchtigung durch den Schmerz	497	0,68 (0,06)	0,96 (0,05)	493	0,68 (0,06)	1,13 (0,05)	-0,17 [-0,31; -0,02]; p = 0,025	-0,15 [-0,27; -0,02]; p = 0,022
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
<b>FACT-P</b>								
Gesamtscore	513	123,10 (0,63)	123,64 (0,55)	507	123,23 (0,63)	120,83 (0,61)	2,81 [1,19; 4,42]; p = 0,001	0,21 [0,09; 0,34]; p < 0,001
Physisches Wohlbefinden	512	25,27 (0,13)	24,75 (0,12)	506	25,31 (0,13)	24,17 (0,13)	0,58 [0,24; 0,92]; p = 0,001	0,21 [0,09; 0,33]; p < 0,001
Soziales Wohlbefinden	512	22,80 (0,17)	22,73 (0,15)	504	22,73 (0,17)	22,78 (0,16)	-0,05 [-0,48; 0,37]; p = 0,802	-0,01 [-0,14; 0,11]; p = 0,816
Emotionales Wohlbefinden	509	18,73 (0,12)	19,74 (0,11)	499	18,83 (0,12)	19,19 (0,12)	0,56 [0,24; 0,87]; p = 0,001	0,22 [0,09; 0,34]; p < 0,001
Funktionales Wohlbefinden	509	21,52 (0,17)	21,61 (0,16)	499	21,59 (0,17)	20,90 (0,17)	0,71 [0,26; 1,17]; p = 0,002	0,19 [0,07; 0,32]; p = 0,002
FACT-G	513	88,11 (0,45)	88,34 (0,40)	506	88,17 (0,45)	86,42 (0,44)	1,91 [0,75; 3,08]; p = 0,001	0,20 [0,08; 0,33]; p = 0,001
Prostatakarzinom spezifischer Score	501	35,42 (0,21)	35,83 (0,19)	498	35,50 (0,21)	34,82 (0,21)	1,01 [0,45; 1,56]; p < 0,001	0,23 [0,10; 0,35]; p < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) zu Morbidität und Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron / Prednison / ADT			Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup>			Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SE)	Mittelwerte über Beobachtungs- zeitraum MW <sup>c</sup> (SE)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SE)	Mittelwerte über Beobachtungs- zeitraum MW <sup>c</sup> (SE)	Mittelwert- differenz <sup>d</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Hedges' g <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Trial Outcome Index	513	81,62 (0,48)	81,42 (0,42)	507	81,79 (0,48)	79,29 (0,46)	2,13 [0,91; 3,35]; p = 0,001	0,21 [0,09; 0,34]; p < 0,001

a: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens  
b: Anzahl der Patienten zum ersten Beobachtungszeitpunkt (unter der Annahme, dass dies die Zahl der Patienten ist, die in die Schätzung der Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum eingehen), die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  
c: Mittelwerte (least square means) über den gesamten Beobachtungszeitraum aus einem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM, Modell mit gemischten Effekten) mit folgenden erklärenden Variablen: Baseline-Wert, Behandlungszyklus, Behandlung, Behandlung-Behandlungszyklus-Interaktion (feste Effekte) und Patient (zufälliger Effekt).  
d: Differenz der Mittelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum aus der MMRM-Auswertung.  
e: Eigene Berechnung aus den Mittelwerten über den gesamten Beobachtungszeitraum, den zugehörigen SEs und der Anzahl der Patienten in den beiden Gruppen.  
f: Die Angaben der Werte zu Studienbeginn beruhen auf dem 2. Datenschnitt (20.12.2011). Für die Mittelwerte über den Studienverlauf sowie die Effektschätzer waren keine Angaben über den verwendeten Datenschnitt verfügbar.  
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-G: Functional Assessment Cancer Therapy - General; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy - Prostate; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler.

## **Morbidität**

### ***Schmerz, gemessen mit dem BPI-SF***

Der BPI-SF besteht aus 4 Fragen zur Schmerzintensität, 2 Fragen zum Schmerzmittelverbrauch und 7 Fragen zur Beeinträchtigung durch den Schmerz. Der pU hat in seiner Stellungnahme Analysen zum einen zum stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF) und zum anderen zur Beeinträchtigung des Patienten durch den Schmerz in den letzten 24 Stunden (Fragen 9 A bis G des BPI-SF) nachgereicht. Diese Analysen waren jeweils im statistischen Analyseplan der Studie COU-AA-302 prädefiniert. Jede Frage wird vom Patienten auf einer Skala von 0 (kein Schmerz bzw. keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen bzw. vollständige Beeinträchtigung) eingeschätzt. Für die Beeinträchtigung durch den Schmerz wird jeweils der Mittelwert aus den 7 Fragen gebildet. Wie in Tabelle 3 dargestellt, werden in den vorliegenden Auswertungen die Mittelwerte über den gesamten Studienverlauf zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

Sowohl hinsichtlich des stärksten Schmerzes in den letzten 24 Stunden als auch hinsichtlich der Beeinträchtigung durch den Schmerz zeigte sich in den nachgereichten Analysen der Studie COU-AA-302 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Da keine adäquaten Responderanalysen und auch skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorliegen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Das 95 %-KI der SMD lag jeweils nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Insgesamt ergibt sich aus den in der Stellungnahme nachgereichten Analysen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für die Endpunkte stärkster Schmerz und Beeinträchtigung durch den Schmerz, jeweils gemessen mit dem BPI-SF. Da Schmerz mit dem BPI-SF nur bis zur Progression der Erkrankung erhoben, beschreiben die Ergebnisse ausschließlich diesen Zeitraum.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P**

Der FACT-P ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Er besteht aus dem FACT-G sowie einer für Prostatakrebs spezifischen Subskala. Jedes der insgesamt 39 Items wird vom Patienten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Für den FACT-P existiert ein Gesamtscore, der für die Bewertung maßgeblich herangezogen wird. Wie in Tabelle 3 dargestellt, werden in den vorliegenden Auswertungen die Mittelwerte über den gesamten Studienverlauf zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

Sowohl hinsichtlich des Gesamtscores des FACT-P als auch für die meisten der Subskalen zeigte sich in den nachgereichten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Da keine adäquaten Responderanalysen und auch skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied vorliegen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Das 95 %-KI der SMD lag für den Gesamtscore des FACT-P, aber auch für alle Subskalen, jeweils nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.

Insgesamt ergibt sich aus den in der Stellungnahme nachgereichten Analysen kein Beleg für einen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem FACT-P nur bis zur Progression der Erkrankung erhoben, beschreiben die Ergebnisse ausschließlich diesen Zeitraum.

#### **Nebenwirkungen**

Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, waren die vom pU nachgereichten Überlebenszeitanalysen zu den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen aufgrund nicht nachvollziehbarer Diskrepanzen in den Angaben nicht verwertbar und wurden in der vorliegenden Bewertung deshalb nicht berücksichtigt. Für die Bewertung der Nebenwirkungen stehen damit nach wie vor nur die Ergebnisse, die bereits in der Dossierbewertung A13-06 beschrieben wurden, zur Verfügung.

#### **Subgruppenanalysen**

Der pU hat in seiner Stellungnahme keine Subgruppenanalysen nachgereicht. Demzufolge liegen insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung von Abirateron Subgruppenanalysen zu den in der Bewertung A13-06 beschriebenen relevanten Subgruppenmerkmalen nach wie vor nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

#### **2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Aus der Gesamtschau der in Abschnitt 2.4 der Bewertung A13-06 [1] und Abschnitt 2.3 des vorliegenden Addendums präsentierten Datenlage ergab jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen (Endpunkte Gesamtüberleben und schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie) von Abirateron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation). Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt. Die folgenden Tabellen (Tabelle 4 und Tabelle 5) stellen eine Aktualisierung der Tabellen 12 und 13 der Bewertung A13-06 dar, die um die im vorliegenden Addendum berücksichtigten Ergebnisse ergänzt wurden.



Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nutzenendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis <sup>a</sup> Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT <sup>b</sup> (Monate) Wahrscheinlichkeit <sup>c</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>d</sup>
<b>Mortalität<sup>e</sup></b>		
Gesamtüberleben	HR: 0,79 [0,66; 0,96] p = 0,015 Median: 35,3 vs. 30,1 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,95 \leq KI_0 < 1$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Morbidität</b>		
Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie <sup>e</sup>	HR: 0,71 [0,59; 0,85] p < 0,001 25 %-Quantil <sup>f</sup> : 14,8 vs. 12,0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Stärkster Schmerz (gemessen mit BPI-SF) <sup>g</sup>	MD: -0,36 [-0,53; -0,19] p < 0,001 SMD <sup>h</sup> : -0,26 [-0,38; -0,14] p < 0,001	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch den Schmerz (gemessen mit BPI-SF) <sup>g</sup>	MD: -0,17 [-0,31; -0,02] p = 0,025 SMD <sup>h</sup> : -0,15 [-0,27; -0,02] p = 0,022	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P Gesamtscore <sup>g</sup>	MD: 2,81 [1,19; 4,42] p = 0,001 SMD <sup>h</sup> : 0,21 [0,09; 0,34] p < 0,001	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: sofern zutreffend  b: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens  c: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede bzw. relevante Effekte vorliegen.  d: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>0</sub>).  e: 3. Datenschnitt (22.05.2012)  f: Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte in mindestens einem Behandlungsarm aufgrund des hohen Anteils zensierter Daten nicht geschätzt werden. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Survivalfunktion erstmalig 75 % unterschreitet.  g: keine Angaben zum zugrundeliegenden Datenschnitt.  h: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Liegt das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, kann ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden.  ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>0</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>		

#### 2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Mortalität: Gesamtüberleben)	
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Morbidität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie)	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich positive Effekte. Diese bestehen in einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) und einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für einen Endpunkt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie). In der Aggregation dieser positiven Effekte ergibt sich zunächst ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation. Für einen großen Teil der Endpunkte zum Schaden, insbesondere für SUE, liegen aufgrund der in Abschnitt 2.1 beschriebenen Unklarheiten in den mit der Stellungnahme nachgereichten Überlebenszeitanalysen nach wie vor keine adäquaten Auswertungen vor. Daher lässt sich zum Schaden noch immer keine abschließende Aussage treffen. Aufgrund dessen bleibt die in der Bewertung A13-06 vorgenommene Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateron auf einen Anhaltspunkt bestehen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-06 [online]. 11.04.2013 [Zugriff: 15.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 160). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-06\\_Abirateronacetat\\_neues\\_Anwendungsgebiet\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-06_Abirateronacetat_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
2. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 160: Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-06. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Janssen-Cilag. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): Dossier [online]. [Zugriff: 07.06.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/60/#tab/dossier>.
4. Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone in asymptomatic or mildly symptomatic subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer: study COU-AA-302; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
5. Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone in asymptomatic or mildly symptomatic subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer: study COU-AA-302; report of updated data [unveröffentlicht]. 2012.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf).