

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(IQWiG Dossierbewertung, S. 3).</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass in der AFFIRM-Studie, wie in klinischen Studien zur Behandlung fortgeschrittener solider Tumore generell, Unsicherheiten bestehen hinsichtlich einer adäquaten, dem WHO-Stufenschema folgenden Schmerztherapie. Allerdings entspricht die in der AFFIRM-Studie angewendete Tumorschmerztherapie durchaus dem medizinischen Standard (vgl. IQWiG Dossierbewertung, S. 3): langwirksames Opiod, zusätzlich Arzneimittel zur Behandlung von Durchbruchschmerzen („rescue medication“) und, sofern notwendig, ein Analgetikum der Stufe I nach WHO (z. B. nichtsteroidaler entzündungshemmender Wirkstoff). Inwieweit diese Schmerztherapie konsequent durchgeführt und in der Dosierung den Leitlinien entsprechend angepasst wurde, kann sicher nur anhand der individuellen Daten der Studienpatienten beurteilt werden. Eine Berücksichtigung dieses (wichtigen) Bestandteils der BSC im Rahmen der Nutzenbewertung hält die AkdÄ nicht für gerechtfertigt.</p> <p>Aufgrund des Fehlens von randomisierten, kontrollierten Studien mit aktiver Kontrollgruppe (z. B. Abirateron) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beim Scottish Medicines Consortium (SMC) ein indirekter Vergleich von Enzalutamid versus Abirateron eingereicht und wie folgt im „Advice“ des SMC kommentiert: „Since no direct comparative data are available for enzalutamide in the treatment of mCRPC, the submitting company performed a</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 53	<p>Bucher indirect comparison of enzalutamide with abiraterone in the treatment of mCRPC to support the economic case. There was no significant difference in median OS between enzalutamide and abiraterone. Enzalutamide was superior to abiraterone for PFS, PSA response and time to treatment discontinuation. The indirect comparison was limited by a lack of transparency in the numbers of studies initially selected and excluded, and in differences in the baseline characteristics of the two studies.”(3)</p> <p>Dieser indirekte Vergleich wurde in dem Bewertungsverfahren des IQWiG nicht berücksichtigt. Der pU führte in seinem Dossier aus (Modul 4A, S. 53), dass keine indirekten Vergleiche durchgeführt worden seien.</p>	
IQWiG Dossier-	<p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Primärer Endpunkt der AFFIRM-Studie war das Gesamtüberleben (OS) mit 18,4 Monaten (Median) im Interventionsarm vs. 13,5 Monaten im Placeboarm (Hazard Ratio [HR] 0,7; p < 0,001).</p> <p>In den sekundären Endpunkten Zeit zur PSA-Progression, radiologisches progressionsfreies Überleben, Zeit zum ersten ossären Ereignis und PSA-Ansprechrage war Enzalutamid ebenfalls dem Placebo überlegen.</p> <p>Die Daten zum sekundären Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ werden vom IQWiG als nicht verwertbar bezeichnet</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewer- tung Seite 19</p> <p>Dossier zur Nut- zenbe- wertung, Modul 4A, Seite 73</p> <p>IQWiG Dossier- bewer- tung Seiten 19, 20</p>	<p>(IQWiG Dossierbewertung, S. 19). Auch der pU räumt in seinem Dossier eine hohe Verzerrung für diese Daten ein, da für das „Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata (FACT-P)“ nur für 78,8 % der Patienten des Interventionsarmes und für 60,4 % der Patienten des Placeboarmes Daten vorliegen und für den EQ-5D-Fragebogen („European Quality of Life Five Domain Scale“) nur für 18,3 % bzw. 17,0 % (Modul 4A, S. 73). Diese unvollständige Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geht auch aus der Publikation der AFFIRM-Studie ((2); siehe dort Table 2) hervor.</p> <p>Weiterhin besteht eine Verzerrung bezüglich der Daten zu unerwünschten Ereignissen aufgrund von unterschiedlich langen Beobachtungsintervallen in den beiden Therapiearmen. Die vorliegenden Daten sprechen jedoch dafür, dass unter Enzalutamid wahrscheinlich unerwünschte Ereignisse nicht häufiger auftreten als unter Placebo (vgl. auch IQWiG Dossierbewertung, S. 19, 20).</p> <p>Enzalutamid passiert die Blut-Hirn-Schranke, was bei Patienten mit Metastasen des Prostatakarzinoms im ZNS vorteilhaft sein könnte, aber auch zu zerebralen Nebenwirkungen führt, insbesondere zum Auftreten von Krampfanfällen (bei 0,6 % der Patienten der Zulassungsstudie) (4).</p> <p>Problematisch sind die vielfältigen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen der Substanz u. a. auf Ebene von CYP2C8, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, P-gp, MRP2, BCRP,</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>OATP1B1, UGT1A1, welche aufgrund der langen Halbwertszeit von 5,8 Tagen für einen Monat oder länger anhalten können (5). Betroffen sind unter anderem folgende Arzneimittelgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol) • Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin) • Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel) • Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin) • Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure) • Antipsychotika (z. B. Haloperidol) • Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol) • Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil) • Herzglykoside (z. B. Digoxin) • Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon) • Antivirale HIV-Medikamente (z. B. Indinavir, Ritonavir) • Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem) • Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Ator- 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit mCRPC ohne viszerale Metastasierung: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.	
	<p>Fazit</p> <p>Enzalutamid ist eine weitere, aufgrund der Ergebnisse der AFFIRM-Studie gut wirksame Therapieoption für Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.</p> <p>Die AkdÄ folgt der Empfehlung des IQWiG bezüglich des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</p> <p>Aufgrund verschiedener neuer medikamentöser Therapieoptionen (9;10) zur Behandlung des mCRPC muss der klinische Stellenwert von Enzalutamid anhand vergleichender Studien mit aktivem Komparator in der Kontrollgruppe weiter untersucht werden. So wäre für Patienten mit mCRPC nach Docetaxel-Vorbehandlung oder für unbehandelte Patienten mit mCRPC, die nicht geeignet sind für eine Therapie mit Taxanen, ein direkter Vergleich von Enzalutamid vs. Abirateron notwendig.</p> <p>Offene Fragen, beispielsweise zu geeigneten Wirkstoffkombinationen, optimaler Sequenz und Patientensubgruppen mit gutem Ansprechen, können nur in derartigen Studien beantwortet werden (11).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ schlägt deshalb auch eine Befristung der frühen Nutzenbewertung auf drei Jahre vor, um dann anhand hoffentlich vorliegender vergleichender Studien („head-to-head“) den Zusatznutzen von Enzalutamid erneut zu bewerten.	

Literaturverzeichnis

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