

Anlage III

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

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

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 beim Mann die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache. Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland ist in den letzten Jahren stetig gestiegen und lag 2010 bei etwa 65.800 (1).</p> <p>Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Prostatakrebs liegt zurzeit bei 93 %. Allerdings treten Sterbefälle auch nach längerem Verlauf, etwa bedingt durch Rezidive, noch auf. Die Mehrzahl der Tumoren wird in den frühen Stadien T1 und T2 diagnostiziert (1).</p> <p>Für Patienten mit metastasierter Erkrankung, aber ohne Symptome wurde etwa bis zum Jahr 2013 auch abwartendes Verhalten unter Beibehaltung der Androgendeprivationstherapie (ADT) geduldet, da es sich um eine palliative Indikation handelt (2;3).</p> <p>In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie von 2009 wird das Vorgehen folgendermaßen beschrieben: „Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration kann ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (AD) oder eine sekundäre Hormonmanipulation angeboten werden. (...) Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter Androgendeprivation kann eine Chemotherapie angeboten werden bei raschem PSA-Anstieg (PSAD < 3 Monate), Pro-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gression in der Bildgebung [oder] PSA-Anstieg und Therapiewunsch.“ (3).</p> <p>Seitdem gibt es allerdings neuere Medikamente wie Abirateron oder Enzalutamid, die in dieser Indikation eingesetzt werden können.</p> <p>Enzalutamid kann mit der Indikationserweiterung auch zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT eingesetzt werden, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (4). Weitere in dieser Indikation zugelassene Therapien sind u. a. Abirateron (in Kombination mit Prednison), Bicalutamid und Flutamid (2;3;5).</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 folgende Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none">2. die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) <p>oder</p> <ol style="list-style-type: none">3. Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation. <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in der vorliegenden Indikation ist aus heutiger medizinischer Sicht in erster Linie die dritte Option – ein direkter Vergleich zwischen Abirateron und Enzalutamid – relevant. Die Notwendigkeit eines solchen Vergleichs hatte die AkdÄ bereits in ihrer Stellungnahme zu Enzalutamid im Jahr 2013 hervorgehoben (6).</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>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat sich für die erste Option entschieden: das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen medikamentösen ADT. Für diese Option kann zur frühen Nutzenbewertung von Enzalutamid nur die zulassungsrelevante, placebokontrollierte Phase-III-Studie PREVAIL (s. u.) herangezogen werden. Diese Studie hat mit der Patientenrekrutierung bereits im September 2010 begonnen (7). Somit erscheint aus damaliger Sicht die Wahl des Komparators (Placebo) akzeptabel. Der Einsatz eines nichtsteroidalen Antiandrogens (z. B. wie Bicalutamid) zusätzlich zum GnRH-Agonisten („Option 2“ der vom G-BA festgelegten ZVT) wäre aber aus Sicht der AkdÄ eine sinnvolle Vergleichstherapie für die Patienten gewesen, deren Erkrankung unter einer solchen „totalen Androgenblockade“ noch nicht progredient war. Leider finden sich weder in der Originalpublikation zur PREVAIL-Studie (7), noch im eingereichten Dossier des pU genaue Angaben über den Anteil dieser Patienten. Eine Therapie mit Flutamid oder Bicalutamid in den Wochen vor Studieneintritt war sogar ein Ausschlusskriterium für die PREVAIL-Studie (7).</p> <p>Nach den Empfehlungen aktueller Leitlinien (ESMO (2), NCCN (5)) und auch aus heutiger Sicht entspricht ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen medikamentösen ADT nicht mehr dem gültigen medizinischem Standard bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten</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>mit mCRPC. Nach Versagen der ADT sind z. B. mit Abirateron (8) neue Therapien verfügbar, die mittlerweile auch in Leitlinien empfohlen werden.</p> <p>Die vom G-BA als ZVT vorgesehenen Optionen sind für die AkdÄ aus verfahrenstechnischer Sicht zwar nachvollziehbar (u. a. länger zurückliegende Beratung des pU zur ZVT; Bindungswirkung an zuvor akzeptierte ZVT gemäß § 6 Absatz 3 der AM-NutzenV). Wünschenswert gewesen wäre jedoch zumindest ein adjustierter indirekter Vergleich von Enzalutamid mit Abirateron in der hier zu bewertenden Indikation – der aufgrund der vorhandenen Studien auch möglich gewesen wäre.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 3, 4	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>Es wurde nur eine Studie in das Verfahren eingeschlossen, nämlich die von den pU Medivation und Astellas Pharma gesponserte multinationale (teilnehmende Zentren n = 207), doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie PREVAIL (7).</p> <p>In die Studie wurden chemotherapienaive, erwachsene Patienten mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf (basierend auf dem Fragebogen Brief Pain Inventory Short Form (7)) nach Versagen der ADT eingeschlossen. Es wurden 1717 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 872 Patienten in den Enzalutamid-Arm und 845 Patienten in den Placebo-Arm.</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)
IQWiG Dossier- bewer- tung Seite 5-7, 19-20, 32	<p>Die Patienten im Enzalutamid-Arm erhielten einmal täglich 160 mg Enzalutamid und die Patienten im Placebo-Arm einmal täglich Placebo. In beiden Behandlungsarmen musste die konventionelle medikamentöse ADT fortgeführt werden. Das mediane Alter der Patienten betrug 72 Jahre im Enzalutamid- und 71 Jahre im Placebo-Arm. Es wurden ausschließlich Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance Status (PS) von 0–1, also in gutem Allgemeinzustand, eingeschlossen.</p> <p>Koprimäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das radiologisch gesicherte progressionsfreie Überleben (rPFS) (9).</p> <p>Eine zuvor geplante Zwischenanalyse ergab für beide koprimäre Endpunkte statistisch signifikant bessere Ergebnisse für Enzalutamid im Vergleich zu Placebo. Vor allem aufgrund der Daten zum Gesamtüberleben wurde auf Anraten des DSMB (Data and Safety Monitoring Board) die Studie vorzeitig entblindet, um ein Cross-over zu ermöglichen. Nach Angaben des pU (Astellas Pharma) in einer aktuellen Pressemitteilung vom 01.04.2015 soll in der aktuellen Analyse der Überlebensvorteil zugunsten von Enzalutamid gegenüber Placebo inzwischen vier Monate betragen; eine Publikation dieser Ergebnisse steht jedoch noch aus (10).</p> <p>In den Subgruppenanalysen ergab sich gemäß Dossierbewertung durch das IQWiG ein Hinweis auf einen stärkeren Effekt auf das Gesamtüberleben bei Patienten ≥ 75 Jahren. Bei Patienten ≥ 75 Jahren sieht das IQWiG deshalb einen Hinweis für einen erhebli-</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>chen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens, bei Patienten < 75 Jahren nur einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für die weiteren vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte – „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ (vom IQWiG zur Operationalisierung des schweren Schmerzens bei diesen Patienten verwendet), „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (allerdings nur explorativer Endpunkt) und Nebenwirkungen – ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid, mit Ausnahme der „Zeit bis zur ersten Hitzewallung“. Diese war für Patienten im Enzalutamid-Arm statistisch signifikant kürzer als im Placebo-Arm.</p> <p>Auffällig ist die Inkongruenz der in unterschiedlichen Quellen beschriebenen Endpunkte der Studie, z. B. wird der in der Originalpublikation definierte Endpunkt „best overall soft tissue response“ (7) nicht im Dossier erwähnt, während der in diesem Verfahren bewertete Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ nicht in der Originalpublikation definiert wird (7).</p> <p>Das IQWiG hat für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dieser Einschätzung folgt die AkdÄ.</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 genannten Ergebnisse der PREVAIL-Studie belegen somit insgesamt einen patientenrelevanten Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo, sowohl hinsichtlich Mortalität und Morbidität als auch hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität.	
	<p><u>Weitere Anmerkungen</u></p> <p>Problematisch, besonders beim Einsatz von Enzalutamid bei älteren, multimorbiden Patienten sind die vielfältigen klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen von Enzalutamid u. a. aufgrund von Induktion bzw. Inhibition von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, P-gp, MRP2, BCRP, OATP1B1, UGT1A1, die aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid von 5,8 Tagen für einen Monat oder länger anhalten können (11).</p> <p>Unter Behandlung des mCRPC mit Enzalutamid wurden bereits Mutationen im Androgenrezeptor identifiziert, die Resistenz gegenüber Enzalutamid vermitteln (12–14), und auch Kreuzresistenzen zwischen Abirateron und Enzalutamid beschrieben (14–16). In einer Studie (Untersuchung von 68 Tumorproben von 60 Patienten mit Prostatakarzinom im Xenograft-Modell) wurde bei bis zu 25 % der Patienten kein Androgenrezeptor auf den Tumorzellen nachgewiesen (17). Bei diesen Tumoren fanden sich vom Androgenrezeptor unabhängige Proliferationsmechanismen, wie z. B. eine Aktivierung des Mitose-Gens UBE2C. Patienten, deren Prostatakarzinome diese molekularen Merkmale aufweisen, wer-</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>den auf eine Therapie mit Enzalutamid vermutlich nicht oder nur unzureichend ansprechen (18;19). Dies könnte beispielweise in der PREVAIL-Studie bei 9 % der Patienten der Fall gewesen sein, welche als bestes Ansprechen lediglich einen Abfall des PSA-Wertes hatten (13).</p> <p>Die zuvor genannten, Resistenz gegenüber Enzalutamid vermittelnden Mutationen könnten in Zukunft als Biomarker dienen (18;19), um – analog zum Vorgehen bei anderen Krebserkrankungen – „Poor-“ oder „Non-Responder“ auf Enzalutamid bereits vor Therapiebeginn zu identifizieren (13;20).</p> <p>Weiterhin scheinen Therapiesequenz und -zeitpunkt einen Einfluss auf die Entwicklung von Resistenzen und Kreuzresistenzen zu haben (13;16;21). Deswegen ist es von großer Bedeutung, die optimale Sequenz und den Stellenwert der verfügbaren Therapien durch Vergleich miteinander zu ermitteln (14). Dies kann nur durch aktiv kontrollierte Vergleichsstudien geschehen.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid durch das IQWiG basiert auf den vorliegenden Daten der PREVAIL-Studie, vor allem zur Verbesserung des Gesamtüberlebens, zur Verzögerung des Auftretens von Skelettkomplikationen, zur Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen. Dementsprechend hat</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>das IQWiG für Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT bei Patienten < 75 Jahren einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen und bei Patienten ≥ 75 Jahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Bewertung grundsätzlich zu. Sie teilt aber nicht die Auffassung des IQWiG, dass die Subgruppenanalyse nach Alter in die Bewertung eingehen sollte. Die Unterscheidung der Subgruppen ist statistisch nicht signifikant. Zudem wurde hier nur eine von vielen möglichen Unterscheidungen nach Subgruppen ausgewählt. Das Ergebnis des Interaktionstests ($p = 0,17$) sollte eher als schwacher Beleg für einen möglichen Effekt angesehen werden, so dass ein Einfluss des Alters mit Vorsicht interpretiert werden muss. Die möglicherweise unterschiedliche Wirksamkeit für ältere und jüngere Patienten kann lediglich als Hinweis auf einen möglichen Vorteil bei Patienten ≥ 75 Jahren gewertet werden.</p> <p>Für die Gesamtpopulation der in der PREVAIL-Studie behandelten Patienten mit mCRPC liegt demnach aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid vor.</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>Fazit</p> <p>Grundsätzlich sieht auch die AkdÄ einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der vom pU gewählten ZVT. Aufgrund der heute zur Verfügung stehenden neuen medikamentösen Therapieoptionen (5;22) zur Behandlung des mCRPC muss jedoch der aktuelle therapeutische Stellenwert von Enzalutamid rasch in vergleichenden Studien – mit den derzeit hierfür geeigneten medikamentösen Therapiealternativen als aktiven Komparatoren – untersucht werden (23). So wäre beispielsweise nach Versagen der ADT für Patienten mit mCRPC, die asymptomatisch sind oder nur einen mild symptomatischen Verlauf aufweisen, vor allem ein direkter Vergleich von Enzalutamid mit Abirateron notwendig.</p> <p>Offene Fragen, beispielsweise zu geeigneten Wirkstoffkombinationen, optimaler Sequenz und Biomarkern, die Patientensubgruppen mit gutem Ansprechen auf Enzalutamid identifizieren, können nur in weiteren kontrollierten Studien beantwortet werden (14;16;23–25).</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt deshalb eine Befristung der Entscheidung zur frühen Nutzenbewertung von Enzalutamid in der oben genannten Indikation auf drei Jahre, um dann anhand vergleichender klinischer Studien („head-to-head“) den Zusatznutzen von Enzalutamid erneut bewerten zu können.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Katalinic A, Luttmann S, Stegmaier C: Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe; Berlin: Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., 2013.
2. Horwich A, Parker C, de RT, Kataja V: Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi106-vi114.
3. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.00. Düsseldorf, Stand: September 2009.
4. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Xtandi 40 mg Weichkapseln". Stand: Januar 2015.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Prostate Cancer: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 1.2015, Stand. 2015.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Enzalutamid, Nr. 198, A13-33, Version 1.0, 28.11.2013. Berlin, Stand: 20. Dezember 2013.
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-433.
8. National Institute for Health Research: Horizon Scanning Centre: Enzalutamide for chemotherapy naive castration-resistant prostate cancer: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/enzalutamide-for-chemotherapy-naive-castration-res/>. NIHR HSC ID: 7363. Birmingham, September 2012.
9. European Medicines Agency (EMA): Xtandi® - Enzalutamid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002639/WC500180617.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008, Doc.Ref.: EMA/CHMP/607459/2014. London, 23. Oktober 2015.
10. Astellas Pharma Europe B.V.: Pressemitteilung: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom - PREVAIL-Studie: Robuster Überlebensvorteil unter Enzalutamid in der OS-Update-Analyse. München, Stand: April 2015.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel - Xtandi® (Enzalutamid). Neue Arzneimittel 2013-15 vom 29. November 2013.
12. Korpál M, Korn JM, Gao X, Rakiec DP, Ruddy DA, Doshi S et al.: An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). Cancer Discov 2013; 3: 1030-1043.

13. Maughan BL, Antonarakis ES: Enzalutamide in chemo-naive castration-resistant prostate cancer: effective for most but not for all. *Asian J Androl* 2014; 16: 807-808.
14. Zhang T, Zhu J, George DJ, Armstrong AJ: Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 473-485.
15. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T et al.: Enzalutamide in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing After Docetaxel and Abiraterone. *Eur Urol* 2014; 65: 30-36.
16. Aragon-Ching JB: Further analysis of PREVAIL: enzalutamide use in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014; 16: 803-804.
17. Tzelepi V, Zhang J, Lu JF, Kleb B, Wu G, Wan X et al.: Modeling a lethal prostate cancer variant with small-cell carcinoma features. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 666-677.
18. Nelson PS: Targeting the androgen receptor in prostate cancer--a resilient foe. *N Engl J Med* 2014; 371: 1067-1069.
19. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC et al.: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1028-1038.
20. Vogelzang NJ: Enzalutamide--a major advance in the treatment of metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1256-1257.
21. Froehner M, Wirth MP: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 1755.
22. Horwich A, Hugosson J, de RT, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V: Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013; 24: 1141-1162.
23. Althaus A, Kibel A: Words of wisdom. Re: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *Eur Urol* 2015; 67: 174.
24. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 37 - Enzalutamide (Xtandi®) for patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy: http://eprints.hta.lbg.ac.at/997/1/DSD_HSO_Nr.37.pdf. Wien, Stand: Mai 2013.
25. Chow K, Murphy DG: Word of wisdom. Re: enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *Eur Urol* 2014; 66: 785-786.