

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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>

*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.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</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 und im Anhang im Volltext 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</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 und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Beibehaltung einer ADT bzw. zusätzlichen Strahlentherapie sind unbeantwortet.	
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</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 und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monaten im PP- Arm, <math>p &lt; 0,0001</math> (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, <math>p &lt; 0,0001</math> (Dossier Modul 4A, S. 98).</p> <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>	

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 und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 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>	
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 27	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>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.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>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</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 und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der oben genannten Daten vornehmen zu können.	

### 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.