

IQWiG-Berichte – Nr. 112

Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A11-20
Version: 1.0
Stand: 29.12.2011

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.10.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-20

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Aachen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Andreas Gerber
- Elke Hausner
- Michaela Florina Kerekes
- Corinna Kiefer
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Prostatakarzinom, Abirateronacetat, Nutzenbewertung

Keywords: prostate carcinoma, abiraterone acetate, benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
2.4.1 Ergebnisse für die <i>best supportive care</i> -Population.....	15
2.4.2 Ergebnisse für die Docetaxel-Retherapie-Population	19
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.5.1 <i>Best supportive care</i> -Population.....	20
2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	20
2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	22
2.5.2 Docetaxel-Retherapie-Population.....	22
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	22
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	24
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	26
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	26
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.2 Studienpool	36
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	38
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	41
2.7.2.4.3	Ergebnisse	41
2.7.2.5	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	48
2.7.2.6	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	48
2.7.2.7	Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	48
2.7.2.8	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	49
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	49
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	50
2.7.2.9	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte....	51
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	51
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	52
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	52
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	52
3	Kosten der Therapie	53
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	53
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	53
3.1.1.1	Allgemeine Bemerkungen	53
3.1.1.2	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	53
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	53
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	54
3.1.4	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	55
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	56
3.2.3	Kosten.....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)	59
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	59
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	59
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
5.3	Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	61
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	62
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
6	Literatur	65
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen).....		68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie.....	6
Tabelle 2: Studienpool – Studien per Patientenpopulation	9
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT für den direkten Vergleich Abirateron / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	12
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population)	13
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population)	14
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	15
Tabelle 9: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population)	16
Tabelle 10: Nebenwirkungen – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	17
Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 mit einer relativen Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	18
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	20
Tabelle 13: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population).....	22
Tabelle 14: Abirateronacetat: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	23

Tabelle 15: Einschluss und Nichteinschluss der im Dossier dargestellten Endpunkte: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC, (<i>best supportive care</i> -Population).....	42
Tabelle 16: Zusammenfassung – Abirateronacetat: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	60
Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	61
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	62

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve – RCT für den direkten Vergleich Abirateron / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (<i>best supportive care</i> -Population)	47
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BSC	<i>best supportive care</i>
CTC	Zirkulierende Tumorzellen (<i>circulating tumor cells</i>)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (<i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
N	Anzahl aller Patienten (in Tabellen)
n	Anzahl Patienten in einer Kategorie bzw. Anzahl Patienten mit Ereignissen (in Tabellen)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomised controlled trial</i>)
RIS	Research Information System
rPFS	radiografisch progressionsfreies Überleben (<i>radiographic progression-free survival</i>)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 05.10.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abirateronacetat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2 des vorliegenden Dokuments. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 05.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abirateronacetat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) des erwachsenen Mannes und erfolgte getrennt für 2 Patientenpopulationen.

Best supportive care-Population

Die *best supportive care*-Population umfasst Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie *best supportive care* (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ein erstes Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC bei Patienten mit mCRPC, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommen.

Für diese Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Abirateronacetat zusammen mit Prednison / Prednisolon in Kombination mit BSC oder ohne BSC versus einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchten. In die Bewertung konnte eine Studie eingeschlossen werden. Die Bewertung erfolgte durch den in der eingeschlossenen Studie durchgeführten Vergleich von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und BSC (Abirateron / Prednison / BSC) mit einer Behandlung mit Prednison und BSC (Placebo / Prednison / BSC). Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. Die in die Bewertung eingegangene Studie ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie.

Docetaxel-Retherapie-Population

Die Docetaxel-Retherapie-Population umfasst Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit mCRPC, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung ist eine relevante Studie eingegangen (Studie COU-AA-301), die Zulassungsstudie für Abirateronacetat. Diese Studie war doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert. Die Studienmedikation bestand in einem Behandlungsarm aus Abirateronacetat + Prednison und im anderen Behandlungsarm aus Placebo + Prednison. Darüber hinaus haben die Patienten in beiden Behandlungsarmen zusätzlich BSC als Begleitmedikation erhalten, d. h., die Studie verglich Abirateron / Prednison / BSC mit Placebo / Prednison / BSC. Auf Basis dieser Studie waren Daten für die *best supportive care*-Population verfügbar. Für die Docetaxel-Retherapie-Population wurden keine ausreichenden Daten vorgelegt (s. u.).

Best supportive care-Population

Das Verzerrungspotenzial der Studie, die in die Nutzenbewertung eingegangen ist, war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte niedrig. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz aus dieser Studie konnten aus den Daten Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Abirateronacetat / Prednison / BSC eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Prednison / BSC. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC für diesen Endpunkt.

Morbidität

Die Behandlung mit Abirateronacetat / Prednison / BSC ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und der Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Prednison / BSC. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC für beide Endpunkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Unterschiede der Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs), UEs der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 3 und 4, schwerwiegenden UEs (SUEs) und UEs, die zum Abbruch bzw. zum Tod führten, waren unter Abirateron / Prednison / BSC im Vergleich zu Placebo / Prednison / BSC jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer / geringerer Schaden von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC ist für diese 5 Endpunkte nicht belegt.

Docetaxel-Retherapie-Population

Zur Untersuchung des Zusatznutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population legte der pU Studien für indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen vor. Um die Vollständigkeit des Studienpools für die indirekten Vergleiche und weiteren Untersuchungen sicherzustellen, sehen die Anforderungen an das Dossier des pU eine Recherche in Studienregistern vor. Da diese Recherche im Dossier nicht vorgelegt wurde, ist unklar, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen vollständig ist. Deshalb wurden die Studien zu indirekten Vergleichen und weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon wären die vorgelegten Unterlagen aufgrund methodischer Mängel und inadäquater Interventionen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen. Ein Zusatznutzen für die Docetaxel-Retherapie-Population ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Abirateronacetat wie folgt bewertet:

Für die *best supportive care*-Population liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC gegenüber Prednison / BSC vor. Diese Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens basiert auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Für die Docetaxel-Retherapie-Population ist ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon nicht belegt.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“ benennt der pU die zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß der Festlegung des G-BA, d. h. getrennt für die Patientenpopulation, für die eine weitere Docetaxel-Therapie nicht mehr infrage kommt (im Folgenden: „*best supportive care*-Population“), und für die Patientenpopulation, für die eine weitere Docetaxel-Therapie infrage kommt (im Folgenden: „Docetaxel-Retherapie-Population“). Die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Tabelle 1 dargestellt. Das Institut folgt der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU in den beiden Patientenpopulationen.

Tabelle 1: Patientenpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich
<i>best supportive care</i> -Population ^a	„Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie Best Supportive Care (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC
Docetaxel-Retherapie-Population ^b	„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.“	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
a: Im Dossier bezeichnet der pU diese Population als „Kollektiv A“ bzw. „Patientenkollektiv A“. b: Im Dossier bezeichnet der pU diese Population als „Kollektiv B“ bzw. „Patientenkollektiv B“. BSC: <i>best supportive care</i> .		

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist daher die Bewertung des Zusatznutzens von:

- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC (wie in Tabelle 1 definiert) bei Patienten der *best supportive care*-Population und
- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten der Docetaxel-Retherapie-Population.

Für die Nutzenbewertung in der *best supportive care*-Population konnten Studien berücksichtigt werden, die Abirateronacetat in Kombination mit Prednison/Prednisolon mit oder ohne BSC mit einer Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen.

In der eingeschlossenen placebokontrollierten Studie haben sowohl die Patienten im Abirateronacetat + Prednison-Behandlungsarm als auch im Placebo + Prednison-Behandlungsarm eine als BSC eingestufte Begleitbehandlung erhalten. Die Studie vergleicht also die Gabe von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und BSC mit einer Kombination von Prednison und BSC. Um dieser Tatsache gerecht zu werden und den Vergleich im Bericht eindeutig zu bezeichnen, werden die Behandlungsarme dieser Studie im vorliegenden Bewertungsbericht wie folgt benannt: „Abirateron / Prednison / BSC“ und „Placebo / Prednison / BSC“.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4 Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Nutzenbewertung wurde vom Institut anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 19.08.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Abirateronacetat
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Abirateronacetat (letzte Suche 30.08.2011 in bibliografischen Datenbanken bzw. 12.09.2011 in Studienregistern [Recherchen des pU])
- Eine eigene Recherche des Instituts zu Abirateronacetat in Studienregistern (Suchdatum: 17.10.2011) zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier des pU dargestellten Studienpool.

Der daraus resultierende Studienpool für den direkten Vergleich entsprach dem des pU.

Der pU hat zudem noch Recherchen zur Identifizierung relevanter Studien für indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen in bibliografischen Datenbanken durchgeführt, um Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Docetaxel-Retherapie-Population bzw. zum Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zu Cabazitaxel zu machen. Um die Vollständigkeit des Studienpools für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen sicherzustellen, sehen die Anforderungen an das Dossier des pU eine Recherche in Studienregistern vor. Da diese Recherche im Dossier nicht vorgelegt wurde, ist unklar, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen vollständig ist (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Die indirekten Vergleiche und weiteren Untersuchungen wurden deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon wären die vorgelegten Unterlagen aufgrund methodischer Mängel und inadäquater Interventionen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen (siehe die Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Das Institut weicht maßgeblich vom Studienpool des pU ab, da es, wie in Abschnitt 2.3 dargelegt, die Studien für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat.

Die in Tabelle 2 aufgelistete Studie wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – Studien per Patientenpopulation

Patientenpopulation Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
best supportive care-Population			
COU-AA-301	ja	ja	nein
Docetaxel-Retherapie-Population			
–	Die vorgelegten Studien können für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, weil die Vollständigkeit des Studienpools wegen Mängeln in der Recherche unklar ist.		

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die eingeschlossene Studie benannt hat, sowie die Referenz zum im Modul 5 befindlichen „Statistical Update Report“ [3], der ebenfalls eine Quelle für die Nutzenbewertung darstellt.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1 und 4.3.2.3.1 des Dossiers sowie in Abschnitt 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung. Bei der eingeschlossenen Studie (COU-AA-301) handelt es sich um die Zulassungsstudie für Abirateronacetat. Trotz gewisser Unsicherheiten folgt das Institut der Einschätzung des pU, dass die Studienpopulation der Studie COU-AA-301 für Aussagen zur *best supportive care*-Population herangezogen werden kann (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1 zur Erläuterung).

Zusammenfassend eignet sich die Studie für die Nutzenbewertung zur *best supportive care*-Population; die Studie ist jedoch nicht geeignet, Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu machen.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT für den direkten Vergleich Abirateron / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COU-AA-301	RCT, doppelblind, placebokontrolliert	Erwachsene Männer (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom mit mindestens einer, aber nicht mehr als 2 fehlgeschlagenen Chemotherapien, von denen mindestens eine Docetaxel-haltig ist	Abirateron / Prednison / BSC (n = 797) Placebo / Prednison / BSC (n = 398)	Behandlung: Beginn Zyklus 1 bis Behandlungsabbruch (wegen Progression oder Toxizität), 28-Tage-Zyklen <i>Follow-up:</i> Bis zu 60 Monate (5 Jahre)	Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Irland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten von Amerika 08.05.2008 bis 28.07.2009 (Rekrutierung).	Primär: Gesamtüberleben Sekundär: Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF), Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. BSC: <i>best supportive care</i>, BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form, RCT: randomisierte klinische Studie.						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Abirateronacetat / Prednison / BSC	Placebo / Prednison / BSC
COU-AA-301	<u>Testmedikation:</u> Abirateronacetat 250 mg, 4 Tabletten einmal täglich, oral, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit + Prednison 5 mg zweimal täglich <u>Begleitmedikation (in beiden Behandlungsarmen):</u> Laut Studienprüfplan konnte unterstützende Medikation gemäß Leitlinien verwendet werden. Die Anwendung von luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormonen, Schmerzmitteln und Kortikoiden war nicht eingeschränkt. Die Anwendung von Bisphosphonat-Präparaten war erlaubt, sofern die Behandlung bei Beginn der Studienbehandlung bestanden hatte. Die Anwendung von palliativen Bestrahlungen bzw. die Änderung der Dosis der Kortikoide und Bisphosphonat-Präparate war erlaubt, sofern ein Patient mindestens eines, jedoch nicht alle 3 Kriterien ^a zum Abbruch der Studienbehandlung erfüllte.	<u>Testmedikation:</u> Placebo, 4 Tabletten einmal täglich, oral, mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit + Prednison 5 mg zweimal täglich
a: Diese Kriterien waren: – PSA-Progression (Anstieg um ≥ 25 % nach dem letzten Wert vor Behandlungsbeginn) mit einem Minimum des PSA-Anstiegs von 5 ng/mL. – Radiografische Progression. – Symptomatische oder klinische Progression. BSC: <i>best supportive care</i> , PSA: prostataspezifisches Antigen, RCT: randomisierte klinische Studie.		

Die Studie COU-AA-301 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie und schloss erwachsene Männer mit mCRPC mit 1 oder 2 fehlgeschlagenen Chemotherapien, von denen mindestens eine Docetaxel-haltig war, ein. Insgesamt wurden 1195 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 797 Patienten im Abirateronacetat + Prednison-Behandlungsarm und 398 Patienten im Placebo + Prednison-Behandlungsarm (Tabelle 3). Die Patienten im Abirateronacetat + Prednison-Behandlungsarm erhielten 1000 mg Abirateronacetat + 10 mg Prednison pro Tag, während die Patienten im Placebo + Prednison-Behandlungsarm Placebo + 10 mg Prednison pro Tag erhielten. Die Studienbehandlung wurde gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht (Tabelle 4 und [4]). Die Studienbehandlung bestand aus Zyklen zu 28 Tagen und wurde fortgeführt, bis sie wegen Progression der Studienindikation oder Toxizität abgebrochen werden musste (Tabelle 3). Zusätzlich zur Studienbehandlung wurden die Patienten in beiden Behandlungsarmen ohne wesentliche Beschränkungen mit BSC behandelt (Tabelle 4). Die Nachbeobachtung (*Follow-up*) war im Studienprüfplan mit bis zu 60 Monaten geplant (Tabelle 3). Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie zur *best supportive care*-Population.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT für den direkten Vergleich
Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie Behandlungsarm	N ^a	Alter [Jahre] Median (Range)	Frühere Prostatakrebs- therapien ^b n (%)	Beleg der Progression nur PSA / radiografisch mit oder ohne PSA n (%)	ECOG Perfor- mance Status n (%)
COU-AA-301					
Abirateronacetat / Prednison / BSC	797	69 (42-95)	1 zytotoxische Chemotherapie: 558 (70) 2 zytotoxische Chemotherapien: 239 (30) Docetaxel: 793 (99)	238 (30) / 559 (70)	Score: 0 oder 1: 715 (90) 2: 82 (10)
Placebo / Prednison / BSC	398	69 (39-90)	1 zytotoxische Chemotherapie: 275 (69) 2 zytotoxische Chemotherapien 123 (31) Docetaxel: 397 (100)	125 (31) / 273 (69)	Score: 0 oder 1: 353 (89) 2: 45 (11)
a: Anzahl der randomisierten Patienten. b: Es wurden nur zytotoxische Chemotherapien dargestellt. Angaben zu anderen früheren Prostatakrebstherapien finden sich in Modul 4. BSC: <i>best supportive care</i>, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten in einer Kategorie, PSA: prostataspezifisches Antigen.					

Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Studienpopulation war im Median 69 Jahre alt; etwa 90 % der Patienten hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1. Bei etwa 30 % der Patienten war die Progression des Prostatakarzinoms nur durch die Konzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) belegt. In Einklang mit dem Anwendungsgebiet hatten praktisch alle Patienten vor Einschluss in die Studie mindestens eine Docetaxel-Therapie erhalten (Tabelle 5).

Tabelle 6 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zu entnehmen.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COU-AA-301	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
BSC: <i>best supportive care</i> , RCT: randomisierte kontrollierte Studie.							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 und 4.3.2.3.2 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - skelettale Ereignisse
 - Schmerzprogression (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF], Weltgesundheitsorganisation [WHO] *analgesic Ladder*)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
 - Keine verwertbaren Daten im Dossier des pU verfügbar

- Nebenwirkungen:
 - Gesamtrate UEs
 - UEs der CTCAE-Grade 3 und 4
 - SUEs
 - Abbruch wegen UE
 - UEs, die zum Tode führten

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 zur Begründung der Auswahl von Endpunkten durch das Institut).

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. In Tabelle 8 ist das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte dargestellt.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Gesamtüberleben	skelettale Ereignisse	Schmerzprogression	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtrate UEs	UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	schwerwiegende UEs	Abbruch wegen UE	UEs, die zum Tode führten
COU-AA-301	ja	ja	ja	– ^a	ja	ja	ja	ja	ja
a: Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung. BSC: <i>best supportive care</i> , CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis.									

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Studie	Endpunkt									
	Studien- ebene	Gesamtüberleben	skelettale Ereignisse	Schmerzprogression	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtrate UEs	UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	schwerwiegende UEs	Abbruch wegen UE	UEs, die zum Tode führten
COU-AA-301	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– ^a	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
a: Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar, siehe die Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3. BSC: <i>best supportive care</i> , CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis.										

Bis auf die nicht verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte für die Studie von einer guten Datenverfügbarkeit ausgegangen werden.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle eingeschlossenen Endpunkte, für die im Dossier des pU verwertbare Daten verfügbar waren, als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zur Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.2, 2.7.2.4.2, 2.7.2.4.3, 2.7.2.8 und 2.7.2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.1 Ergebnisse für die *best supportive care*-Population

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse der Nutzenbewertung zum Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC bei Patienten in der *best supportive care*-Population zusammen. In Tabelle 11 finden sich zusätzliche Informationen zu einzelnen UEs. Die Daten entsprechen den seitens des pU vorgelegten Daten und wurden teils ergänzt um eigene Berechnungen, wo diese im Dossier nicht angegeben waren. Zudem wurden die Angaben aus Daten in Modul 5 des Dossiers ergänzt.

Der pU hat im Dossier für die eingeschlossene Studie 2 Analysen vorgelegt. Analyse 1 war eine Interimsanalyse, die durchgeführt wurde, als die im Studienprüfplan hierfür spezifizierte Zahl von 534 Todesfällen überschritten worden war. Die Analyse 2 wurde durchgeführt,

nachdem die im Studienprüfplan spezifizierte Zahl für die finale Analyse von 797 Todesfällen zu 97 % (775 Todesfälle) erreicht worden war. Für die Nutzenbewertung wurde Analyse 2 herangezogen (ein detaillierter Kommentar zu den vorgelegten Analysen findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 9: Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

	Abirateronacetat / Prednison / BSC		Placebo / Prednison / BSC		Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC ^a	
Mortalität						
Gesamt- überleben	Gesamt N	Median [95 %-KI] Tage	Gesamt N	Median [95 %-KI] Tage	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
	797	482 [451; 518]	398	341 [317; 400]	0,74 [0,64; 0,86]	< 0,001
Morbidität						
Skelettale Ereignisse	Gesamt N	25 % Quantil ^b [95 %-KI] Tage	Gesamt N	25 % Quantil ^b [95 %-KI] Tage	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
	797	301 [225; 366]	398	150 [120; 198]	0,62 [0,48; 0,79]	< 0,001
Schmerz- progression (BPI, WHO analgesic Ladder)	Gesamt N	25 % Quantil ^b [95 %-KI] Tage	Gesamt N	25 % Quantil ^b [95 %-KI] Tage	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
	785	225 [171; 311]	389	142 [91; 253]	0,69 [0,53; 0,88]	0,003
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
	Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar.					
Die Ergebnisse entstammen der Studie COU-AA-301, Analyse 2. a: Cox-Regression, stratifiziert nach ECOG-Wert (0 oder 1 vs. 2), Schmerzwert (vorhanden vs. nicht vorhanden), Anzahl früherer Chemotherapieregime (1 vs. 2), Art der Progression (nur PSA vs. radiografisch). b: Die mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. das zugehörige Konfidenzintervall konnten aufgrund des hohen Anteils zensierter Daten nicht geschätzt werden. Das 25 % Quantil gibt die Zeit an, zu der die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses bei 25 % liegt. BPI: Brief Pain Inventory, BSC: <i>best supportive care</i> , ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, PSA: prostataspezifisches Antigen, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, WHO: Weltgesundheitsorganisation.						

Tabelle 10: Nebenwirkungen – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Nebenwirkungen Anteil der Patienten mit	Abirateronacetat / Prednison / BSC		Placebo / Prednison / BSC		Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
UE	791	784 (99,1)	394	390 (99,0)	1,00 [0,99; 1,01]	0,760
UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	791	478 (60,4)	394	240 (60,9)	0,99 [0,90; 1,09]	0,900
SUE ^c	791	335 (42,4)	394	172 (43,7)	0,97 [0,85; 1,11]	0,709
Abbruch wegen UE	791	162 (20,5)	394	93 (23,6)	0,87 [0,69; 1,09]	0,230
UEs, die zum Tode führten	791	105 (13,3)	394	61 (15,5)	0,86 [0,64; 1,15]	0,329
Die Ergebnisse entstammen der Studie COU-AA-301, Analyse 2. Gemäß den Angaben im Dossier enthalten die Angaben zu den UEs und SUEs keine UEs des CTCAE-Grads 5. Für Abbruch wegen UEs geht anhand der Angaben im Dossier nicht hervor, ob UEs des CTCAE-Grads 5 enthalten sind. a: Eigene Berechnung, Ereignisanteil. b: Eigene Berechnung, exakter Fisher-Test. c: Werden in Modul 4 des Dokuments als „schwere“ UEs bezeichnet. BSC: <i>best supportive care</i>, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis.						

Tabelle 11: Anzahl (%) Patienten mit UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 mit einer relativen Häufigkeit $\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm – RCT für den direkten Vergleich Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

	Abirateronacetat / Prednison / BSC N = 791	Placebo / Prednison / BSC N = 394
UEs der CTCAE-Grade 3 und 4^a	n (%)	n (%)
Rückenschmerzen	56 (7,1)	40 (10,2)
Knochenschmerzen	51 (6,4)	30 (7,6)
Arthralgie	40 (5,1)	17 (4,3)
Schmerz in einer Extremität	24 (3,0)	20 (5,1)
Ermüdung	72 (9,1)	41 (10,4)
Anämie	62 (7,8)	32 (8,1)
Rückenmarkskompression	23 (2,9)	20 (5,1)

Die Ergebnisse entstammen der Studie COU-AA-301, Analyse 2.
a: Kodierung nach Medical Dictionary for Regulatory Activities.
BSC: *best supportive care*, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis.

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie COU-AA-301 nicht erfüllt (siehe hierzu Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus der Studie COU-AA-301 einen Beleg für einen Zusatznutzen in der *best supportive care*-Population ableitete.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Abirateronacetat / Prednison / BSC eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Prednison / BSC. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zur Interpretation der Überlebenszeitkurve siehe Abschnitt 2.7.2.4.3.

Morbidität

Die Behandlung mit Abirateronacetat / Prednison / BSC ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und der Zeit bis zur Schmerzprogression im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Prednison / BSC. Es gibt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC für beide Endpunkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Anteile der Patienten mit UEs, UEs der CTCAE-Grade 3 und 4, SUEs und UEs, die zum Abbruch bzw. zum Tod führten, unterschieden sich zwischen Abirateronacetat / Prednison / BSC und Placebo / Prednison / BSC nicht maßgeblich. Die jeweiligen Vergleiche waren nicht statistisch signifikant, und ein größerer / geringerer Schaden von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC ist für diese 5 Endpunkte nicht belegt.

Würdigung der Einschätzung des Zusatznutzens durch den pU

Die oben dargestellten Einschätzungen des Instituts zum Zusatznutzen hinsichtlich der Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität weichen von den Einschätzungen des pU ab, welcher einen Beleg für einen Zusatznutzen (nicht explizit auf Endpunktniveau, aber insgesamt) ableitete. Darüber hinaus ist für das Institut ein größerer / geringerer Schaden bzgl. der Nebenwirkungen nicht belegt, während der pU den „eindeutigen Beleg für das Vorhandensein eines Zusatznutzens von Abirateronacetat“ mit der „guten Verträglichkeit“ von Abirateronacetat begründet, wobei der pU den Zusatznutzen bezüglich der Nebenwirkungen ebenfalls nicht auf Endpunktniveau abgeleitet hat.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen des direkten Vergleichs in der best supportive care-Population befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2 Ergebnisse für die Docetaxel-Retherapie-Population

Zur Untersuchung des Zusatznutzens für die Docetaxel-Retherapie-Population legte der pU Studien für indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen vor. Wie bereits in Abschnitt 2.3.1 erläutert, wurden die entsprechenden Studien wegen der fehlenden Recherche in Studienregistern nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.3.1). Unabhängig davon wären diese Studien aufgrund methodischer Mängel und inadäquater Interventionen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen (siehe die Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

Ein Zusatznutzen für die Docetaxel-Retherapie-Population ist nicht belegt. Diese Bewertung weicht maßgeblich von der des pU ab, welcher für diese Population einen Zusatznutzen ableitete.

Weitere Informationen zu Endpunktergebnissen der indirekten Vergleiche und den weiteren Untersuchungen in der Docetaxel-Retherapie-Population befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.2.1.3 und 4.3.2.3.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.5 und 2.7.2.7 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Patientenpopulation auf Endpunktebene, unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen, dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [5].

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt getrennt für die *best supportive care*-Population und die Docetaxel-Retherapie-Population.

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.

2.5.1 *Best supportive care*-Population

2.5.1.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.1 präsentierte Datenlage in der *best supportive care*-Population ergab einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC gegenüber Prednison / BSC. Es erfolgte eine Einschätzung zum Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau, welche Tabelle 12 zu entnehmen ist.

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

	Effektschätzer [95 %-KI] / Quantil der Zeit bis zum Ereignis Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR 0,74 [0,64; 0,86] Median: 482 Tage (15,8 Monate) vs. 341 Tage (11,2 Monate) p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,85 \leq KI_0 < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis	HR 0,62 [0,48; 0,79] 25 % Quantil ^c : 301 Tage (9,9 Monate) vs. 150 Tage (4,9 Monate) p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC (*best supportive care*-Population) (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität (Fortsetzung)		
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,69 [0,53; 0,88] 25 % Quantil ^c : 225 Tage (7,4 Monate) vs. 142 Tage (4,7 Monate) P = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ^d $0,80 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar.	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt.
Nebenwirkungen		
UE	RR ^e 1,00 [0,99; 1,01] 99,1 % vs. 99,0 % p = 0,760	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	RR ^e 0,99 [0,90; 1,09] 60,4 % vs. 60,9 % p = 0,900	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
SUE	RR ^e 0,97 [0,85; 1,11] 42,4 % vs. 43,7 % p = 0,709	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
Abbruch wegen UE	RR ^e 0,87 [0,69; 1,09] 20,5 % vs. 23,6 % p = 0,230	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
UEs, die zum Tode führten	RR ^e 0,86 [0,64; 1,15] 13,3 % vs. 15,5 % p = 0,329	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt.
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_0). c: Das 25 % Quantil gibt die Zeit an, zu der die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses bei 25 % liegt. d: Die Einordnung in diese (nicht-schwerwiegende / schwere) Endpunktkategorie erfolgte anhand der Sichtung von Schmerzdaten zu Beginn der Studienbehandlung (bzw. Studienbeginn) und der Verschlechterung im Verlauf der Studie. e: Eigene Berechnung, Ereignisanteil. BSC: <i>best supportive care</i>, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, KI_0: obere Grenze Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis.		

2.5.1.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (Überlebensdauer: Gesamtüberleben)	—
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis)	
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Schmerzprogression)	
BSC: <i>best supportive care</i> .	

Zusammenfassend ergibt sich für die *best supportive care*-Population, also für Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Prednison / BSC.

2.5.2 Docetaxel-Retherapie-Population

Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, konnten die Studien für die Docetaxel-Retherapie-Population wegen der unklaren Vollständigkeit des Studienpools nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Der Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon für die Docetaxel-Retherapie-Population ist nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die beiden für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat relevanten Patientengruppen ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien der in Tabelle 14 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 14: Abirateronacetat: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Patienten- population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<i>best supportive care- Population</i>	„Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie Best Supportive Care (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“	Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC.
Docetaxel- Retherapie- Population	„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.“	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Zusatznutzen nicht belegt.
BSC: <i>best supportive care</i> .			

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

COU-AA-301

Cougar Biotechnology. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate (CB7630) plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have failed docetaxel-based chemotherapy; study COU-AA-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Cougar Biotechnology. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate (CB7630) plus prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have failed docetaxel-based chemotherapy: study COU-AA-301; clinical study report [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.09.2011].

URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/components/view.xhtml>.

Cougar Biotechnology. Abiraterone acetate with prednisone or prednisolone for the treatment of patients with metastatic advanced prostate cancer (castration-resistant prostate cancer) who have received prior chemotherapy containing a Taxane: study COU-AA-301; clinical overview [unveröffentlicht]. 2011.

De Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN et al. Abiraterone acetate (AA) plus low dose prednisone (P) improves overall survival (OS) in patients (Pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed after docetaxel-based chemotherapy (chemo): results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase III study. Ann Oncol 2010; 21(Suppl 8): 3.

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(21): 1995-2005.

De Bono JS, Scher HI. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate (CB7630) plus prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have failed docetaxel-based chemotherapy [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 23.08.2011 [Zugriff: 29.09.2011].

URL: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00638690>.

Fizazi K, De Bono JS, Haqq C, Logothetis CC, Jones RJ, Chi K et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. European Urology Supplements 2011; 10(2): 338.

Harland S, De Bono JS, Haqq C, Staffurth J, Hao Y, Gangnon D et al. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S484.

Janssen Research & Development. Statistical report of updated data from study COU-AA-301: protocol COU-AA-301; phase 3; JNJ-212082 (abiraterone acetate) [unveröffentlicht]. 2011.

Janssen-Cilag. To what extent data from the ECOG 0-1 status can be extrapolated with ECOG 2? [unveröffentlicht]. 2011.

Janssen-Cilag. Patients receiving ZYTIGA reported consistently superior outcomes on patient-reported measures of pain, functional status, and pain: Post-hoc-Analyse [unveröffentlicht]. 2011.

Logothetis C, De Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SAW et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): results from the COU-AA-301 phase III study. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl): Abstract 4520.

Scher HI, De Bono JS. Abiraterone acetate in castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2011 [Zugriff: 29.09.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638690>.

Scher HI, Logothetis C, Molina A, Goodman OB, Sternberg CN, Chi KN et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011; 29(Suppl 7): Abstract 4.

Sternberg CN, Scher H, Molina A, North S, Mainwaring P, Hao Y et al. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. Eur J Cancer 2011; 47(Suppl 1): S488-S489.

Stöckle M. Abiraterone Acetat beim Kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC), der vorher mit einer auf Docetaxel basierenden Chemotherapie behandelt wurde [online]. In: Deutsches KrebsStudienRegister. 2011 [Zugriff: 29.09.2011]. URL: http://www.studien.de/includes/studien_ausgabe/studien_ausgabe.php?STUDIEN_ID=509.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich im Modul 3, Abschnitt 3.1 des Dossiers.

Der pU benennt die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA:

- „Die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und die für eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen.
Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“
 - Im Dossier bezeichnet der pU diese Population als „Kollektiv A“ bzw. „Patientenkollektiv A“.
- „Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, wobei diese zweckmäßige Vergleichstherapie auch für diejenigen Patienten gilt, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie in Frage kommen (Rechallenge).“
 - Im Dossier bezeichnet der pU diese Population als „Kollektiv B“ bzw. „Patientenkollektiv B“.

Der pU operationalisiert die Unterteilung der Population der Patienten, für die eine Behandlung mit Abirateronacetat infrage kommt, in die 2 Patientenpopulationen anhand des Konzeptes der Docetaxel-Resistenz. Mathew 2007 [6] folgend unterscheidet der pU zwischen Patienten mit primärer und sekundärer Docetaxel-Resistenz. Demnach liegt eine primäre Docetaxel-Resistenz vor, wenn ein Patient nicht auf die Docetaxel-Therapie anspricht, während eine sekundäre Resistenz vorliegt, wenn es nach anfänglichem Ansprechen auf die Docetaxel-Therapie noch unter oder aber kurz nach Beendigung der Docetaxel-Therapie zu einer erneuten Progression kommt. Tritt die Progression später auf, wird nicht von einer Docetaxel-Resistenz ausgegangen. Dabei stellt sich die Frage, was „kurz nach Beendigung“ der Docetaxel-Therapie bedeutet.

Der pU weist zu Recht darauf hin, dass es keinen Konsens hinsichtlich der Frage gibt, ab welchem Zeitpunkt nach dem letzten Docetaxel-Zyklus eine Progression auf eine Docetaxel-Resistenz hindeutet.

Der pU definiert „kurz nach Beendigung“ als < 3 Monate nach dem Ende des letzten Docetaxel-Zyklus und beruft sich dabei auf die Publikation von Loriot 2010 [7] als empirischen Beleg. Loriot wertete die Daten von 39 Patienten aus, die eine Zweitlinientherapie mit Docetaxel erhalten hatten. Patienten, bei denen die Progression ≥ 3 Monate nach dem Ende des letzten Docetaxel-Zyklus der Erstlinientherapie auftrat, lebten nach der Zweitlinientherapie im Median signifikant länger als Patienten, bei denen die Progression < 3 Monate nach dem letzten Docetaxel-Zyklus der Erstlinientherapie auftrat. Aus diesen Ergebnissen schließt der pU, dass Docetaxel-Resistenz dann vorliegt, wenn die Progression < 3 Monate nach dem letzten Docetaxel-Zyklus der Erstlinientherapie auftritt.

Dementsprechend kämen Patienten für eine erneute Docetaxel-Therapie infrage, wenn die Progression ≥ 3 Monate nach dem letzten Docetaxel-Zyklus auftrat und keine Toxizität (z. B. „nicht mehr vollständig regeneriertes Blutbild oder aber zurückliegende schwere Infektionskomplikationen unter Neutropenie“, siehe Modul 3, Seite 13) oder schwere Unverträglichkeit auftrat, die gegen eine erneute Docetaxel-Therapie spricht. Patienten mit einer Progression während der Docetaxel-Therapie oder innerhalb von < 3 Monaten nach dem letzten Docetaxel-Zyklus oder Patienten, bei denen Toxizitäten oder schwere Unverträglichkeit auftraten, kämen für eine weitere Docetaxel-Therapie nicht mehr infrage.

Problematisch ist allerdings, dass die Studie Loriot 2010 eine 1-armige retrospektive Studie mit lediglich 39 Patienten ist. Es wird nicht angegeben, wie viele Patienten jeweils in den beiden Strata waren, und es wird nicht begründet, weshalb die Schwelle zur Testung der Signifikanz auf 3 Monate und nicht auf einen anderen Zeitpunkt festgelegt wurde.

Auch anhand eigener Recherchen des Instituts zu diesem Thema bleibt die Schwelle, zu welchem Zeitpunkt die Progression nach der letzten Docetaxel-Therapie aufgetreten sein muss, damit ein Patient für eine Retherapie mit Docetaxel noch oder nicht mehr infrage kommt, unklar. Zwar finden sich in der Literatur Vorschläge für verschiedene Zeitfenster (30 Tage [6], 30 bis 60 Tage [8], 45 Tage [9], 60 Tage [10], 3 Monate [7]), letztlich lässt sich jedoch kein konsentierter zeitlicher Schwellenwert ableiten. Die in diesen Publikationen angewendeten Zeiträume beruhen nicht auf empirisch ermittelten Daten. Zudem wird „Progression“ in diesen Publikationen unterschiedlich definiert, was die Vergleichbarkeit der Schlussfolgerungen erschwert. Zusammenfassend ist die Ableitung eines konkreten Schwellenwertes anhand dieser Studien nicht möglich.

Darüber hinaus gibt es aus einer Subgruppenanalyse der TROPIC-Studie (de Bono 2010 [11]) den Hinweis, dass die Zeit bis zur Progression – operationalisiert anhand der 3-Monats-Schwelle (Progression während der Docetaxel-Therapie vs. Progression < 3 Monate nach der Docetaxel-Therapie vs. Progression ≥ 3 Monate nach der Docetaxel-Therapie) – kein Effektmofikator für das Gesamtüberleben ist. Dieses Resultat ist vorsichtig zu interpretieren, da die vorliegende Nutzenbewertung nicht auf dem Vergleich von Cabazitaxel vs. Mitoxantron beruht.

Aus Sicht des Instituts lässt sich aus dieser Evidenzlage lediglich folgende Schlussfolgerung ziehen: Eine Docetaxel-Resistenz ist umso wahrscheinlicher, je früher nach der letzten Docetaxel-Therapie die Progression erfolgt bzw. umso unwahrscheinlicher, je später eine Progression erfolgt; eine späte Progression wäre am ehesten dem allgemeinen Krankheitsverlauf zuzuordnen. Hieraus ergibt sich, dass die Aufteilung der bestehenden Indikation in 2 Patientenpopulationen (für Docetaxel-Retherapie geeignet oder nicht) durchaus sinnvoll, hinsichtlich eines konkreten zeitlichen Schwellenwerts jedoch schwierig zu unterteilen ist.

Die Darstellung des pU enthält die folgenden formalen Mängel:

- Bei der Begründung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 3, Seite 11f. wird Kriterium 5 des § 6 (3) der Verfahrensordnung des G-BA [2] nicht dargestellt.
- Zur Begründung der Auswahl der Schwelle zur Bestimmung der Docetaxel-Resistenz auf Seite 14 des Moduls 3 beruft sich der pU fälschlicherweise auf die Quelle [12], in der sich die zitierten Angaben jedoch nicht finden.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Der pU schließt sich in der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA an und definiert zur Populationsunterteilung ein zeitliches Kriterium, welches mit Unsicherheit behaftet ist. Für den vorliegenden Bericht werden zur eindeutigen Benennung der Populationen folgende Begriffe verwendet:

- Die Patientenpopulation, für die eine weitere Docetaxel-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht mehr infrage kommt, ist die „*best supportive care*-Population“. Der entsprechende Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens ist Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC.
- Die Patientenpopulation, für die eine weitere Docetaxel-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt, ist die „Docetaxel-Retherapie-Population“. Der entsprechende Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens ist Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2, des Dossiers.

Für die vom pU in Einschlusskriterium 4 genannten Endpunkte ergibt sich die Inkonsistenz, dass hier die Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“, „progressionsfreies Überleben“ und „PSA-Ansprechen“ als patientenrelevant erachtet werden, was in späteren Abschnitten von Modul 4 nicht mehr der Fall ist. Außerdem wird „progressionsfreies Überleben“ späterhin als „radiografisch progressionsfreies Überleben“ (rPFS) bezeichnet.

Des Weiteren spezifiziert der pU nicht, dass sich die Einschlusskriterien in Modul 4, Tabelle 4-C nur auf den direkten Vergleich beziehen. Die Einschlusskriterien für die Studien zu indirekten Vergleichen und den weiteren Untersuchungen finden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.3.4 (Selektion relevanter Studien) in den Tabellen 4-D, 4-E und 4-F und sind somit falsch verortet. Es bleibt unklar, weshalb der pU in Einschlusskriterium E2 dieser Tabellen Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel als Intervention angibt, obwohl keine dieser Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. Ausschlusskriterium A1 (gleicher Wirkstoff aus E2 in beiden Behandlungsarmen) in Modul 4, Tabelle 4-D ist zu eng, da es nicht nur 2-armige Studien gibt. Die Ausschlusskriterien in den Tabellen 4-D und 4-E sind nicht konsistent. Z. B. sind nach Tabelle 4-E Studien auszuschließen, deren Artikel nicht verfügbar ist, doch dieses Ausschlusskriterium findet sich nicht in Tabelle 4-D. Außerdem hätten gemäß Einschlusskriterium E5 (vergleichende Studie) in Tabelle 4-E keine 1-armigen Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden dürfen. Der pU hat jedoch bei den weiteren Untersuchungen 4 Studien benannt und eingeschlossen, die 1-armig sind.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die auf Basis der Einschlusskriterien selektierten Studien mit Cabazitaxel für indirekte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da Cabazitaxel keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.
- Die weiteren Mängel hinsichtlich der Einschlusskriterien für die indirekten Vergleiche und weitere Untersuchungen bleiben ohne Konsequenzen, da die zugehörige Fragestellung (Studien mit Docetaxel für die Docetaxel-Retherapie-Population) aufgrund fehlender Studienregisterrecherchen nicht betrachtet wird (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Die Darstellung enthält den Mangel, dass in Abweichung zur Dossiervorlage und zu Tabelle 4-8 sowie Tabellen 4-11A, 4-11B, ... 4-11J in Modul 4 die „sonstigen Aspekte“ in der Liste der Aspekte des Verzerrungspotenzials fehlen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 des Dossiers.

Der pU gibt in diesem Abschnitt an, welchen Kriterien die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien folgt. Diesen Angaben kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU benennt hier eine Liste von Patientencharakteristika, welche für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulationen ausreicht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Endpunkte

Die Kommentare beziehen sich nur auf den Abgleich mit den im Folgenden für die *best supportive care*-Population präsentierten Ergebnissen, da die Fragestellung zur Docetaxel-Retherapie-Population aufgrund fehlender Studienregisterrecherchen und weiterer Mängel nicht betrachtet wird (siehe die Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2).

Bei der methodischen Darstellung der Endpunkte ergeben sich folgende Kritikpunkte:

- **Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P):** In der im Ergebnisteil präsentierten Zulassungsstudie zu Abirateronacetat wird Version 4 des FACT-P verwendet, die in diesem Abschnitt zitierte Quelle [13] zum Beleg der Validierung bezieht sich jedoch auf Version 3. Es wird nicht beschrieben, ob die Validierung der Version 3 auf die Version 4 übertragbar ist.
- Es ergeben sich weitere Unklarheiten zu Validität und Patientenrelevanz für die Endpunkte Fatigue und Schmerz, welche ohne Bezug zur konkreten Operationalisierung der Endpunkte in diesem Abschnitt nicht abschließend beurteilbar sind.
- Der Einschluss der Surrogatendpunkte (rPFS, Ansprechen des PSA, Zeit bis zur PSA-Progression) wird nicht hinreichend begründet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.9.4). Außerdem lässt sich die im Dossier (Modul 4) gemachte Aussage, wonach das „progressionsfreie Überleben ein Frühindikator für patientenrelevante Endpunkte wie skelettale Komplikationen und Schmerz“ sei, nicht aus den angegebenen Quellen [14] und [15] ableiten (wobei für Quelle [15] der falsche Volltext eingereicht wurde, aus dem sich diese Angaben ebenfalls nicht ableiten lassen).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Aufgrund der Unklarheiten zu Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte mussten diese Aspekte im Rahmen der Kommentierung der Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen (Abschnitt 2.7.2.4.3) nochmals geprüft werden. Weitere Konsequenzen sind dort genannt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Da im Dossier (Modul 4) nicht mehr als eine Studie pro Substanzvergleich identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen: Es sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Sensitivitätsanalysen eingesetzt wurde. Der pU gibt an, dass keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden konnten, da im Dossier nur eine Studie pro Substanzvergleich identifiziert wurde. Diese Begründung ist unpassend, da auch bei einer einzelnen Studie Sensitivitätsanalysen angezeigt sein können und die Notwendigkeit für solche Analysen unabhängig von der Anzahl der vorliegenden Studien einzuschätzen ist.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Das Dossier (Modul 4) enthält keine Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Es wird lediglich die Methode der Berechnung der Effektschätzer innerhalb von Subgruppen angegeben. Die

Wahl der Subgruppenanalysen folgt dabei den in der Studie COU-AA-301 a priori geplanten Subgruppenanalysen. Die geforderten Begründungen für die Wahl von Trennpunkten zur Bildung von Subgruppen bei quantitativen Merkmalen fehlen.

Es wird nicht beschrieben, für welche Endpunkte Effektmodifikatoren untersucht wurden. Im Dossier (Modul 4) wurden jedoch im Ergebnisteil Subgruppenanalysen ausschließlich für den in der Studie COU-AA-301 als primär deklarierten Endpunkt, das Gesamtüberleben, berichtet. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte jedoch nicht auf in den Studien als primär deklarierte Endpunkte beschränkt werden, sondern ist für alle patientenrelevanten Endpunkte sinnvoll, insbesondere dann, wenn für einzelne Patientengruppen unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Einzelergebnisse zu allen relevanten Endpunkten abgeleitet werden.

Indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen: Da das Institut die vom pU durchgeführten indirekten Vergleiche und weitere Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat (siehe die Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2), erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der beschriebenen Methodik.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt.

- Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
- Studien zu indirekten Vergleichen und weiteren Untersuchungen

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie Anhänge 4-A bis 4-C des Dossiers.

Suche in bibliografischen Datenbanken

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Abirateronacetat war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Abirateronacetat durchgeführt.

Aus der inhaltlichen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich keine Mängel, die auf die Unvollständigkeit des Studienpools schließen lassen.

Jedoch ergaben sich aus der formalen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche verschiedene Inkonsistenzen in den Trefferzahlen:

- So ergab die Trefferzahl mit Dubletten im Anhang 4-A 746 Treffer, im Flowchart (Abbildung 4-1) sind jedoch nur 744 Treffer dargestellt.
- In Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, werden im Flowchart (Abbildung 4-1) 3 relevante Publikationen als Screeningergebnis dargestellt. In Modul 4, Tabelle 4-4, wird dabei auf die Referenzen (de Bono 2010, de Bono 2011, Fizazi 2011 [11,16,17]) verwiesen. Die Referenz von Fizazi 2011 findet sich jedoch weder in der zugehörigen Research Information System (RIS)-Datei noch in Modul 4, Abschnitt 4.6. Stattdessen wird dort eine Publikation von O'Donnell 2004 aufgeführt.
- In Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1 werden in der Tabelle 4-4 insgesamt 10 Referenzen zur Studie COU-AA-301 angegeben (plus 2 weitere Abstraktpublikationen [18,19] unten im Fließtext). In Modul 4, Abschnitt 4-6 werden jedoch 13 Referenzen gelistet.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der inhaltlichen Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich folgende Mängel:

- Die Recherche in ClinicalTrials.gov ergab beim pU am 11.09.2011 insgesamt 21 Treffer. Eine Überprüfung durch das Institut am 17.10.2011 mit der Suchsyntax des pU ergab für das Studienregister „ClinicalTrials.gov“ 54 Treffer. Diese Differenz ist nicht durch die 4 Wochen Differenz in der Recherche zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 11.09.2011 bis 17.10.2011 keine neuen Einträge ergab.
- Die für das Studienregister ClinicalStudyResults.org angegebene Suchsyntax kann nicht für dieses Studienregister verwendet werden. Es ist anzunehmen, dass mit der OR-Verknüpfung das nacheinander folgende Aufrufen der einzelnen Begriffe im Drop-down-Menü gemeint ist, aus der Dokumentation geht dies jedoch nicht hervor.

Aus der formalen Prüfung ergaben sich keine weiteren Mängel, die auf die Unvollständigkeit des Studienpools schließen lassen.

Zusammenfassung und Konsequenzen: Informationsbeschaffung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Trotz Inkonsistenzen in den Trefferzahlen sowie Fehlern in der Darstellung relevanter Studien wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools in bibliografischen Datenbanken verzichtet, da das zu bewertende Arzneimittel noch nicht länger als 12 Monate zugelassen ist.

Aufgrund der identifizierten Mängel hat das Institut zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org sowie dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Das Ergebnis der Überprüfungen der Suche in Studienregistern ergab keine Abweichung vom im Dossier (Modul 4) des pU dargestellten Studienpool. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studien zu indirekten Vergleichen und weiteren Untersuchungen

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.2.1 und 4.3.2.2 sowie Anhänge 4-A und 4-C des Dossiers.

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Abirateronacetat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel (Fragestellung zur Docetaxel-Retherapie-Population) vorlag, wurden zur Identifizierung relevanter Studien zu Docetaxel separate Recherchen in den Literaturdatenbanken des DIMDI durchgeführt:

- Suche 1: randomisierte, kontrollierte Studien
- Suche 2: systematische Übersichten / Meta-Analysen / Health Technology Assessments
- Suche 3: nicht randomisierte Studien

Das Ergebnis der Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien sowie die Suche nach systematischen Übersichten und Meta-Analysen wurden in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.1, „Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche“ dargestellt. Das Ergebnis der Suche nach nicht randomisierten Studien wurde in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1 „Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen“ verortet.

Suche 1: randomisierte, kontrollierte Studien

Bibliografische Literaturrecherche

Die inhaltliche Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche hat ergeben, dass es in der EMBASE-Suche in Suchzeile 219 einen Syntaxfehler gibt, hier müsste es 214 AND 218 heißen, anstatt 214 AND 219. Aus der formalen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergab sich folgender weiterer Mangel: Im Flowchart (Modul 4, Abbildung 4-2) wurden als Suchergebnis 3 relevante Studien mit insgesamt 8 Publikationen angegeben. In Modul 4, Abschnitt 4.6 wurden jedoch nur 2 Studien mit insgesamt 4 Publikationen genannt. Vermutlich ist die Zulassungsstudie COU-AA-301 (inkl. 5 Publikationen) im Flowchart mitaufgeführt. In der nachfolgenden Tabelle 4-I des Modul 4 sind zu dieser Studie jedoch nur 2 Publikationen gelistet ([11], [20]), wobei die Referenz [20] auf das Cochrane-Handbuch verweist.

Studienregister

Die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern (für indirekte Vergleiche) wurde vom pU nicht durchgeführt. Eine Erklärung hierfür findet sich im Dossier nicht.

Suche 2: systematische Übersichten / Meta-Analysen / Health Technology Assessments***Bibliografische Literaturrecherche***

Aus der inhaltlichen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

- Die Suche in der Datenbank „Database of Abstracts of Reviews of Effects“ enthält mehrere Verknüpfungsfehler. In Zeile 1255 steht 1156 TO 1177 anstatt 1256 TO 1277 und in Zeile 1278 steht 1139 TO 1154 anstatt 1239 TO 1254. Weiterhin geht in Suchzeile 1319 die OR-Verknüpfung von 1309 TO 1319 anstatt von 1309 TO 1318.
- Die Suche in der Datenbank „Derwent Drug File“ enthält ebenfalls einen Verknüpfungsfehler. In Suchzeile 856 steht 830 TO 854 anstatt 830 TO 855. Jedoch gibt es in der Dokumentation keine Suchzeile 855.

Aus der formalen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergab sich folgender weiterer Mangel: Unter Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.1 fehlt die textliche Beschreibung der Ergebnisse der Recherche. Somit fehlen Angaben zu den im Flowchart (Abbildung 4-3) genannten 9 relevanten Publikationen und dem relevanten Konferenzabstract.

Suche 3: non-RCT***Bibliografische Literaturrecherche***

Die inhaltliche Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche hat ergeben, dass der verwendete Suchfilter für die Suche in EMBASE Alert nicht mit dem vom pU genannten Studienfilter von Furlan [21] identisch ist.

Aus der formalen Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende weitere Mängel:

- Die Dokumentation der Suchstrategie von „BIOSIS“ ist unvollständig dargestellt. Die Suchstrategie endet mit der Suchzeile 1732. In Modul 4, Seite 302, wird jedoch die Suchzeile 1733 als letzte Zeile der Suchstrategie genannt.
- Der Abgleich der Dubletten (Modul 4, Seite 302f.) mit vorhergehenden Recherchen ist nicht nachvollziehbar. Es gibt zwar eine Suchzeile 1088 (OR-Verknüpfung der Ergebnisse der einzelnen Datenbanken bei der Suche nach RCTs). Jedoch wurde die Recherche nach RCT 2 Wochen vorher durchgeführt. Ohne weitere Erklärungen ergeben die Suchzeilen 1749 (1748 NOT 1088) sowie 1790 (1748 AND 1088) keinen Sinn. Hier wären Erläuterungen für die Beschreibung des Vorgehens nötig gewesen.

Studienregister

Die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern (für die weiteren Untersuchungen) wurde vom pU nicht durchgeführt. Eine Erklärung hierfür findet sich im Dossier nicht.

Rechercheübergreifende Mängel:

In der RIS-Datei zu Modul 4, Anhang 4-C befinden sich 260 Studien mit Ausschlussgrund. Addiert man jedoch die Studien mit Ausschlussgrund der verschiedenen Recherchen (zu dem zu bewertenden Arzneimittel und zu indirekten Vergleichen), ergeben sich in den Flowcharts (Abbildung 4-1, 4-2, 4-3, 4-10) und im Anhang 4-C insgesamt 271 ausgeschlossene Referenzen.

Bei den Recherchen in bibliografischen Datenbanken zu indirekten Vergleichen und weiteren Untersuchungen ergab sich ein weiterer rechercheübergreifender Mangel. In allen EMBASE-Suchen gibt es eine fehlerhafte Verknüpfung. Die dokumentierte Suche umfasst nicht das Schlagwort „Prostate Tumor“ in Suchzeile 131 (106 TO 131 anstatt 105 TO 130).

Zusammenfassung und Konsequenzen: Informationsbeschaffung – indirekte Vergleiche und weitere Untersuchungen

Trotz der Fehler in der Durchführung der bibliografischen Recherchen wurde auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch das Institut verzichtet, da die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen vom pU nicht durchgeführt wurde. Die Informationsbeschaffung des pU zu den indirekten Vergleichen und den weiteren Untersuchungen für die Docetaxel-Rethherapie-Population ist wegen der fehlenden Recherche in Studienregistern unvollständig.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern ist die Vollständigkeit des Studienpools für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen unklar. Deshalb wurden die Studien zu indirekten Vergleichen und weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 (direkte Vergleiche), Abschnitt 4.3.2.1.1 (indirekte Vergleiche), Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) sowie in den Anhängen 4-D und 4-E.

Der Studienpool des pU enthielt 1 Studie für direkte Vergleiche, 2 Studien für indirekte Vergleiche und 4 Studien als weitere Untersuchungen.

Direkte Vergleiche

Die Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studie für direkte Vergleiche (COU-AA-301) sind in Abschnitt 2.3.2 dargestellt. Diese Studie eignet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellung zur *best supportive care*-Population und damit für den Vergleich von Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC (siehe Abschnitt 2.7.2.4).

Indirekte Vergleiche

Die vom pU für indirekte Vergleiche eingeschlossenen Studien sind aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern für diese Nutzenbewertung primär nicht heranzuziehen, da die Vollständigkeit des Studienpools unklar bleibt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1 oben). Über diese potenzielle Unvollständigkeit des Studienpools hinaus wären diese Studien nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen, wie im Folgenden erläutert wird.

Im Dossier (Modul 4) wurden vom pU die Studie Saad 2011 [22] und die TROPIC-Studie [11] für indirekte Vergleiche herangezogen. Der pU zog die Studie Saad 2011 für den indirekten Vergleich von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Docetaxel-Retherapie-Population heran. Die TROPIC-Studie wurde vom pU für den indirekten Vergleich von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon herangezogen, wobei unklar bleibt, für welche der beiden Patientenpopulationen dieser indirekte Vergleich herangezogen werden sollte.

Die Studien zu indirekten Vergleichen sind aus folgenden Gründen nicht für eine Nutzenbewertung heranzuziehen:

- Im Dossier findet sich keine Studienregisterrecherche (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) für die indirekten Vergleiche, die Vollständigkeit des Studienpools ist damit unklar.
- Die Intervention in der TROPIC-Studie, Cabazitaxel, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.7.1).
- Die Vergleichsintervention (und damit der Brückenkompator für den indirekten Vergleich) der Studie Saad 2011 (Mitoxantron / Prednison / Custirsen) unterscheidet sich maßgeblich von der Vergleichsintervention in der Zulassungsstudie zu Abirateron (COU-AA-301 [Placebo / Prednison / BSC]). Insbesondere enthalten beide Behandlungsarme der Studie Saad 2011 den experimentellen Wirkstoff Curstisen, dessen Einfluss auf beobachtete Effekte und dessen Interaktion mit den anderen Substanzen unklar bleiben. Der pU selbst schreibt der Studie im Dossier (Modul 4) über diesen Mangel hinaus weitere methodische Mängel (z. B. ein hohes Verzerrungspotenzial) und Mängel der Präzision (Studiengröße) zu. Das Institut schließt sich dieser Einschätzung an. Der pU führt aufgrund dieser Mängel im Dossier auch keinen quantitativen indirekten Vergleich mit dieser Studie durch.

Weitere Untersuchungen

Die vom pU für weitere Untersuchungen eingeschlossenen Studien sind aufgrund der fehlenden Suche in Studienregistern für diese Nutzenbewertung primär nicht heranzuziehen, da die Vollständigkeit des Studienpools unklar bleibt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1 oben). Über diese potenzielle Unvollständigkeit des Studienpools hinaus wären diese Studien nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen, wie im Folgenden erläutert wird.

Im Dossier wurden die Studien Lorient 2010 [7], Eymard 2010 [12], Di Lorenzo 2010 [23] und Ansari 2008 [24] als weitere Untersuchungen vorgelegt. Die Studien haben den Evidenzgrad IV (alle 4 Studien sind 1-armig, und 3 der 4 Studien sind retrospektiv). Der pU schätzt die Aussagekraft dieser Studien als gering ein, das Institut schließt sich dieser Einschätzung an.

Der pU zieht diese Studien für einen unadjustierten indirekten Vergleich Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Docetaxel-Retherapie-Population heran.

Diese weiteren Untersuchungen wurden aus folgenden Gründen nicht für eine Nutzenbewertung herangezogen:

- Im Dossier findet sich keine Studienregisterrecherche (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1) für die weiteren Untersuchungen, die Vollständigkeit des Studienpools ist damit unklar.
- Es fehlt eine adäquate Begründung für den Einschluss der weiteren Untersuchungen und deren Beitrag zur Untersuchung der Fragestellungen der Nutzenbewertung.
- Die weiteren Untersuchungen werden für einen unadjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Dieses Vorgehen stellt keine valide Analysemethodik dar, auf Basis derer ein Zusatznutzen quantifiziert werden könnte.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Aus den oben genannten Gründen werden die Studien zu indirekten Vergleichen und weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat in der Docetaxel-Retherapie-Population herangezogen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind nur für die *best supportive care*-Population relevant und werden im Folgenden nur für diese kommentiert.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers.

Im genannten Abschnitt charakterisiert der pU die Studie COU-AA-301. Diese Studie beinhaltet den direkten Vergleich von Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC. Obwohl der Modus der Applikation der Vergleichsintervention in Modul 4, Tabelle 4-6, nicht vollständig beschrieben ist, kann den Angaben des pU gefolgt werden, da sich die entsprechenden Angaben im Fließtext des Dossiers finden.

Für die Studie COU-AA-301 ergeben sich 2 Problemfelder für die Nutzenbewertung:

- Ist die Studienpopulation repräsentativ für die *best supportive care*-Population?
- Ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC) durch die Behandlung im Vergleichsarm gegeben?

Repräsentativität der Studienpopulation

In der Studie COU-AA-301 ist nur für 57 % der Patienten bekannt, dass sie der *best supportive care*-Population zugehören. Diese Patienten haben die vorangegangene Docetaxel-Therapie entweder wegen Toxizität oder aufgrund einer Progression frühzeitig abgebrochen. Für die restlichen 43 % der Patienten ist jedoch nicht bekannt, ob sie der *best supportive care*-Population oder der Docetaxel-Retherapie-Population zugehören, da in der Studie COU-AA-301 die Zeit bis zur Progression nach dem letzten Docetaxel-Zyklus nicht erhoben wurde (Modul 3, Seite 66). Das Institut geht trotz dieser Unsicherheit davon aus, dass die Ergebnisse der Studie für die *best supportive care*-Population verwertbar sind:

- Wie in Abschnitt 2.7.1 beschrieben, lässt sich der genaue Zeitpunkt zur Docetaxel-Resistenz nicht genau beziffern, weshalb unklar bleiben wird, wie groß der Anteil an Patienten unter den o. g. 43 % ist, der docetaxelresistent war und somit der *best supportive care*-Population zuzurechnen wäre.
- Die Subgruppenanalyse in der TROPIC-Studie (de Bono 2010 [11], zum Vergleich Cabazitaxel vs. Docetaxel) ergibt keinen Hinweis, dass die Zeit bis zur Progression (Progression während der Docetaxel-Therapie vs. Progression < 3 Monate nach der Docetaxel-Therapie vs. Progression $\geq$ 3 Monate nach der Docetaxel-Therapie) einen Effektmodifikator auf das Gesamtüberleben darstellt. Somit kann zumindest anhand dieser Daten (wenn auch mit anderen Interventionen) der Einfluss potenziell in der Studie COU-AA-301 befindlicher Patienten, die nicht docetaxelresistent waren, auf das Gesamtergebn als vertretbar eingeschätzt werden. Es sei hier erneut darauf hingewiesen, dass die Studie COU-AA-301 jedoch nicht geeignet ist – im Umkehrschluss –, Aussagen zur Docetaxel-Retherapie-Population zu treffen. Hierzu fehlt der Therapievergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Eignung der Vergleichsintervention

Das Institut akzeptiert die Vorgehensweise des pU, der die Studie COU-AA-301 für den Vergleich von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC heranzieht, aus folgenden Gründen:

- Eine Sichtung der Definitionen der Medikamente, die laut Studienprüfplan in der Studie erlaubt (siehe Tabelle 4) bzw. verboten waren, sowie der tatsächlich verwendeten Begleitmedikationen im entsprechenden Studienbericht ergab, dass
 - unterstützende Medikation gemäß Leitlinien verwendet werden konnte.
 - die Anwendung von luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormonen nicht eingeschränkt war, was sich in dem hohen Anteil der Patienten mit der entsprechenden Begleitmedikation widerspiegelte (ca. 93 % der Patienten jeweils in beiden Behandlungsarmen).
 - die Anwendung von Schmerzmitteln und Kortikoiden nicht eingeschränkt war, was sich in dem hohen Anteil der Patienten mit der entsprechenden Begleitmedikation widerspiegelte (ca. 86 % der Patienten jeweils in beiden Behandlungsarmen mit Schmerzmitteln und ca. 66 % der Patienten jeweils in beiden Behandlungsarmen mit Kortikoiden).
 - die Anwendung von Bisphosphonat-Präparaten erlaubt war, sofern die Behandlung bei Beginn der Studienbehandlung bestanden hatte. Diese Präparate wurden von ca. 47 % der Patienten während der Studie genommen, wobei keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu verzeichnen waren.
 - die Anwendung von palliativen Bestrahlungen bzw. die Änderung der Dosis der Kortikoide und Bisphosphonat-Präparate erlaubt war, sofern ein Patient mindestens eines, jedoch nicht alle 3 Kriterien zum Abbruch der Studienbehandlung erfüllte.
- Das Institut folgt der Argumentation des pU in Modul 3, Abschnitt 3.1, zur Bestimmung von Prednison als Repräsentant für andere Kortikoide wie Prednisolon oder Dexamethason.

Die obigen Ausführungen gelten analog für den Abirateronacetat + Prednison-Behandlungsarm, sodass auch hier von einer begleitenden BSC-Therapie auszugehen ist.

Zusätzlich zu den beiden betrachteten und weitgehend ausgeräumten Problemfeldern finden sich im Dossier des pU folgende Mängel in der Darstellung der Studiencharakteristika: Es ergeben sich Inkonsistenzen zwischen den im Methodikteil des Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2) zur Darstellung definierten und den im betreffenden Ergebnisteil wirklich dargestellten Patientencharakteristika. Beispielsweise fehlen im Methodikteil genannte Charakteristika wie die Krankheitsprogression nach Kriterien der Prostate Cancer Working Group oder konkrete Angaben zur Docetaxel-Vorbehandlung.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Studie COU-AA-301 wird für Aussagen zur *best supportive care*-Population herangezogen, trägt jedoch keine verwertbaren Daten für die Nutzenbewertung in der Docetaxel-Retherapie-Population bei.
- Die Interpretation der Basistherapie der Studie als BSC in beiden Studienarmen führt innerhalb der Nutzenbewertung zu folgender Nomenklatur:
 - Auf Studienebene: Abirateronacetat / Prednison / BSC und Placebo / Prednison / BSC
 - Auf der Ebene der Bestimmung des Zusatznutzens: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC

Für die Nutzenbewertung wurden die teils fehlenden Daten zu Patientencharakteristika aus Modul 5 des Dossiers extrahiert (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.2, für jeden Endpunkt in den Abschnitten 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.10 sowie in den Anhängen 4-F und 4-G des Dossiers.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung kann gefolgt werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

Aus den vorherigen Bewertungsabschnitten 2.7.1, 2.7.2.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.3.2 ergeben sich folgende Anforderungen an die Bewertung der im Dossier dargestellten Ergebnisse:

- Weitergehende Prüfung der Patientenrelevanz und Validität einiger Endpunkte anhand der Ergebnisse aufgrund der Unklarheiten zu diesen Aspekten im Methodikteil
- Beschränkung der Aussagen auf die *best supportive care*-Population

Schlussfolgerungen zu diesen Aspekten werden im Rahmen der Konsequenzen für die Nutzenbewertung am Ende dieses Abschnitts dargestellt.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 beschrieben, konnte die Validität bzw. Relevanz der im Dossier dargestellten Endpunkte aus dem Methodenteil von Modul 4 nicht abschließend bewertet werden.

Im Folgenden werden alle im Dossier dargestellten Endpunkte gelistet. Im Sinne einer Fokussierung der Nutzenbewertung erfolgt eine Überprüfung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität auf Endpunktniveau. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden nachfolgend präsentiert. Dabei wird jeweils beschrieben, ob dieser Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht (Tabelle 15).

Tabelle 15: Einschluss und Nichteinschluss der im Dossier dargestellten Endpunkte: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC, (*best supportive care*-Population)

Endpunkt	Entscheidung	Begründung bei Ausschluss
Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod)	Eingeschlossen	
Zeit bis zur PSA-Progression	Nicht eingeschlossen	Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4)
Radiografisches progressionsfreies Überleben	Nicht eingeschlossen	Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4)
PSA-Ansprechen	Nicht eingeschlossen	Surrogatendpunkt ohne nähere Angaben zur Validierung (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Nicht eingeschlossen	Siehe auch Abschnitt 2.7.2.2 bezüglich der Unklarheiten zur validierten Version des Fragebogens (Version 3) und der innerhalb der Studie verwendeten Version (Version 4). Darüber hinaus beruht die seitens des pU dargestellte Responderanalyse auf der Auswertung einer Subgruppe (Patienten mit einem Gesamtscore ≤ 122 zu Beginn der Studienbehandlung). Der pU begründet die Beschränkung der Analyse auf die Subgruppe sowie den Trennwert für die Definition der Subgruppe nicht. Er legt auch keinen Interaktionstest vor, der die Beurteilung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal erlaubt. Es gibt keine Responderanalyse der gesamten ITT-Population. Damit ist die vorgelegte Analyse nicht für die gesamte Studienpopulation aussagekräftig bzw. heranziehbar. Gleichzeitig ist wegen der fehlenden Begründung der Trennwerte und der fehlenden Angaben zur Interaktion auch keine valide Aussage für eine Subgruppe von Patienten möglich. Die im Studienbericht (Modul 5) vorliegenden Auswertungen zu Mittelwerten der Gesamtpopulation konnten vom Institut ebenfalls nicht (ersatzweise) herangezogen werden, da im Verlauf der Studie über die Zahl der verstorbenen Patienten hinaus für einen großen Anteil von Patienten keine Daten ausgewertet wurden.
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis	Eingeschlossen	
Zeit bis zur Schmerzprogression	Eingeschlossen	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Einschluss und Nichteinschluss der im Dossier dargestellten Endpunkte:
Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC, (*best supportive care*-Population) (Fortsetzung)

Endpunkt	Entscheidung	Begründung bei Ausschluss
Minderung der Schmerzbeeinträchtigung	Nicht eingeschlossen	Für diesen Endpunkt werden vom pU lediglich Ergebnisse im Text beschrieben. Es fehlen Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes, weshalb die Aussagekraft der Auswertung nicht beurteilbar ist. Zudem ging nur ein kleiner Anteil der Patienten (223 Patienten im Abirateronacetat / Prednison / BSC-Behandlungsarm und 100 Patienten im Placebo / Prednison / BSC-Behandlungsarm) in die entsprechende Analyse ein.
Schmerzminderung	Nicht eingeschlossen	Eine ausschließliche Betrachtung der Schmerzminderung erscheint nicht sinnvoll, da diese nur einseitige Verläufe berücksichtigt. Eine Zunahme des Schmerzes wird nicht berücksichtigt, diese ist aber in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Indikation sogar eher wahrscheinlich. Daher wird die Betrachtung der Schmerzsymptomatik anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts Zeit bis zur Schmerzprogression als adäquat berücksichtigt angesehen.
Fatigue	Nicht eingeschlossen	Der pU berichtet Daten zum Brief Fatigue Inventory (BFI). Es werden Daten zu „BFI Intensität“ und „BFI Interferenz“ operationalisiert als „Verbesserung“ und „Progression“ dargestellt. Diese Operationalisierungen werden jedoch nicht definiert, weshalb eine Überprüfung der zur Dichotomisierung verwendeten Kriterien nicht möglich ist. Außerdem wird nicht klar, weshalb nur etwa 50 % der Patienten der ITT-Population in die Analyse (Tabelle 4-12I, Modul 4) eingegangen sind.
Unerwünschte Ereignisse		
Anteil der Patienten mit UEs	Eingeschlossen	
Anteil der Patienten mit UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 („schwere UEs“)	Eingeschlossen	
Anteil der Patienten mit SUEs (Nomenklatur des pU „schwere UEs“)	Eingeschlossen	
Anteil der Patienten mit Abbruch wegen UE	Eingeschlossen	
Anteil der Patienten mit UEs, die zum Tode führten	Eingeschlossen	
Alle Todesfälle innerhalb 30 Tage nach der letzten Dosis	Nicht eingeschlossen	Dieser Endpunkt wird anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.
UEs der obigen Kategorien mit einem möglichen Kausalzusammenhang zur Studienbehandlung (Nomenklatur des pU „therapiebedingt“)	Nicht eingeschlossen	Dieser Endpunkt wird anhand der bereits eingeschlossenen Endpunkte als adäquat berücksichtigt angesehen.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Einschluss und Nichteinschluss der im Dossier dargestellten Endpunkte: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC, (*best supportive care*-Population) (Fortsetzung)

Endpunkt	Entscheidung	Begründung bei Ausschluss
Unerwünschte Ereignisse (Fortsetzung)		
Ausgewählte UEs ^a	Nicht eingeschlossen	Es wurde vom pU nicht begründet, weshalb die in Fußnote a gelisteten UEs gesondert dargestellt wurden und wie sie zusätzlich zur Nutzenbewertung beitragen. Es wurden auch keine Effektmaße berechnet oder konkrete Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet. Insgesamt werden diese Einzelereignisse anhand des bereits eingeschlossenen Endpunkts „Anteil der Patienten mit UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 („schwere UEs“)“ als adäquat berücksichtigt angesehen. Anhand dieses übergeordneten Endpunkts ist eine Einschätzung der Beeinträchtigung durch schwere und spezielle UEs möglich. Das Institut hat zudem die UEs zum Endpunkt „Anteil der Patienten mit UEs der CTCAE-Grade 3 und 4 („schwere UEs“)“, die bei $\geq 5\%$ Patienten in mindestens einem der beiden Behandlungsarmen auftraten, dargestellt (siehe Tabelle 11), um Informationen darüber bereitzustellen, welche einzelnen UEs dieser Endpunkt maßgeblich beinhaltet.
a: Vom pU wurden in Modul 4 die folgenden ausgewählten UEs dargestellt: Hämatologisch: Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie und fieberhafte Neutropenie. Nicht hämatologisch: Diarrhöe, Müdigkeit, Asthenie, Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Hämaturie, abdominale Schmerzen, Extremitätenschmerz, Dyspnoe, Konstipation, Pyrexie, Arthralgie, Harnwegsinfektion, Schmerz und Knochenschmerz. UEs von speziellem Interesse: Flüssigkeitsretention / -ödeme, Hypokaliämie, Herzerkrankungen, Leberfunktionstest Abnormalitäten und Bluthochdruck. Die UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities kodiert. BFI: Brief Fatigue Inventory, BSC: <i>best supportive care</i>, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate, ITT: Intent-to-Treat, PSA: prostate-spezifisches Antigen, pU: pharmazeutischer Unternehmer, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis.		

Kommentare zu den Ergebnissen

Der pU stellt für die Studie COU-AA-301 die Ergebnisse zweier Analysen dar (Analyse 1 – Cut-Off 1 und Analyse 2 – Cut-Off 2). Eine detaillierte Kommentierung dieses Vorgehens findet sich am Ende dieses Abschnitts. Zunächst wird jedoch auf spezifische Kritikpunkte zur Darstellung der vom Institut eingeschlossenen Endpunkte eingegangen.

Für die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis bzw. die Zeit bis zur Schmerzprogression wurden in Modul 4 des Dossiers keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle (z. B. als Hazard Ratio) angegeben. Für die Zeit bis zur Schmerzprogression könnte zusätzlich die Beschreibung der Operationalisierung ausführlicher sein. So wurde z. B. nicht beschrieben, wie die Ergebnisse aus dem BPI und der WHO *analgesic Ladder* aggregiert wurden oder wie die Erhöhung des „Schmerzmittelverbrauchswertes“ um 30 % berechnet wurde.

Für die UEs wurden keine Effektschätzer und Konfidenzintervalle (z. B. als relatives Risiko) angegeben. Zudem finden sich im Studienbericht (Modul 5) Angaben, wonach die Tabellen der UEs nicht die UEs des CTCAE-Grades 5 enthalten. Die Ergebnisse in den Tabellen in Modul 4 entsprechen den Ergebnissen in den Tabellen des Studienberichts (Modul 5), in den Fußnoten zu den Tabellen oder im Fließtext in Modul 4 fehlt jedoch die Angabe, dass UEs des CTCAE-Grades 5 in den Tabellen des Moduls 4 nicht enthalten sind. Zudem sind die Begriffe und Übersetzungen bei der Beschreibung der UEs z. T. missverständlich; so werden z. B. „schwerwiegende UEs“ in Modul 4, Tabelle 4-12J als „schwere UEs“ bezeichnet bzw. wird in Modul 4, Tabelle 4-12J „treatment-emergent“ als „behandlungsbedingt“ übersetzt, d. h., die deutsche Übersetzung legt einen Kausalzusammenhang zwischen der Intervention und dem UE nahe, der durch den englischen Ausdruck nicht gegeben ist.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Über die bereits in Abschnitt 2.7.2.2 benannten Kritikpunkte an der methodischen Basis der Subgruppenanalysen hinaus ergeben sich folgende Mängel bei der Ergebnisdarstellung:

Im Methodenteil werden 2 Faktoren (Patienten, deren PSA-Konzentration sich nach Beginn der Studienbehandlung [bzw. Studienbeginn] um $\geq 30\%$ verringerte und Patienten, die als zirkulierende Tumorzellen [CTC]-Responder erachtet wurden) im Rahmen von Subgruppenanalysen genannt, im Ergebnisteil jedoch nicht dargestellt. Diese 2 Faktoren stellen keine Effektmodifikatoren im eigentlichen Sinne dar, da sie bei Studienbeginn nicht vorliegen, sondern sich erst im Studienverlauf bilden und somit selbst Ausdruck eines möglichen Effekts sind.

Zudem fehlen in der Ergebnisdarstellung Ergebnisse aus Homogenitäts- bzw. Interaktionstests und Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen. Der pU stellt lediglich für ein Kriterium (ECOG) das Ergebnis eines Interaktionstests dar, dieses ist jedoch auch nur einem anderen Abschnitt als dem Subgruppenabschnitt zu entnehmen (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

Hinsichtlich der inhaltlichen Schlussfolgerung zu den dargestellten Subgruppenanalysen identifiziert der pU keinen Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben; diesem Fazit kann das Institut folgen.

Zeitpunkt der Analyse

Wie bereits angemerkt, stellt der pU zur Studie COU-AA-301 die Ergebnisse zweier Analysen dar:

- Interimsanalyse (Cut-Off 1), im vorliegenden Bericht als „Analyse 1“ bezeichnet.
- Analyse 2 (Cut-Off 2), im vorliegenden Bericht als „Analyse 2“ bezeichnet.

Analyse 1: Interimsanalyse (Cut-Off 1)

Die Analyse 1 wurde am 11.08.2010 durchgeführt, nachdem die im Studienprüfplan hierfür spezifizierte Zahl von 534 Todesfällen am 22.01.2010 überschritten worden war. Das

Independent Data Monitoring Board entschied am 20.08.2010, den verblindeten Teil der Studie wegen guter Wirksamkeit zu beenden. Die Ergebnisse dieser Analyse bildeten die Grundlage der Einreichung bei den Zulassungsbehörden, und der pU erstellte ein Amendment zum Studienprüfplan, das den Patienten im Placeboarm von nun an eine Behandlung mit Abirateronacetat erlaubte.

Analyse 2 (Cut-Off 2)

Die Analyse 2 wurde durchgeführt, nachdem die im Studienprüfplan spezifizierte Zahl für die finale Analyse von 797 Todesfällen am 20.09.2010 zu 97 % (775 Todesfälle) erreicht worden war. Zwischen dem 20.08.2010 und dem 20.09.2010 brachen 8 Patienten des Placebo / Prednison / BSC-Behandlungsarms die Studie ab, nachdem ihre Behandlung entblindet worden war. Keiner dieser 8 Patienten wurde bis zum 20.09.2010 mit Abirateron / Prednison / BSC behandelt.

Kritik und Würdigung

Da die Entscheidung, welche Analyse als Bewertungsgrundlage dienen soll, von großer Bedeutung ist, wäre eine detailliertere Darstellung der Analysen bzw. der zentralen Frage des Zeitpunkts der Entblindung der Studie durch den pU wünschenswert gewesen. Einige Angaben zur Entscheidungsfindung waren nur den Studienberichten (Modul 5) zu entnehmen, welche diesbezüglich jedoch ebenfalls Fragen offenließen. Nach dem Zusammentragen der Information blieb daher unklar, ob am 20.08.2010 die Behandlung aller Patienten entblindet worden war oder nur die Behandlung der oben genannten 8 Patienten des Placebo / Prednison / BSC-Behandlungsarms.

Die Daten der Analyse 2 sind aus Sicht des Instituts jedoch trotz der benannten Unsicherheiten relevant und primär heranzuziehen, da die Zeit der Entblindung höchstens einen Monat betrug. Weiterhin betrug der Anteil der Patienten, deren Behandlung möglicherweise vor der Analyse 2 entblindet worden war, mindestens 125 (16 %) Patienten im Abirateronacetat / Prednison / BSC-Behandlungsarm und 18 (5 %) Patienten im Placebo / Prednison / BSC-Behandlungsarm und höchstens 222 (28 %) Patienten im Abirateronacetat / Prednison / BSC-Behandlungsarm und 54 (14 %) Patienten im Placebo / Prednison / BSC-Behandlungsarm. Da der minimale Anteil der Patienten sich auf den Stand vom 20.09.2010 und der maximale Anteil der Patienten sich auf den Stand vom 20.01.2010 bezieht, ist davon auszugehen, dass der wahre Anteil der Patienten, deren Behandlung nach dem 20.08.2010 hätte entblindet werden können, am unteren Ende lag und damit vergleichsweise gering war. Darüber hinaus ist der wichtigste patientenrelevante Endpunkt, das Gesamtüberleben, robust gegenüber einer Verzerrung, die aus einer fehlenden Verblindung resultieren könnte. Diese potenziellen Unsicherheiten werden daher vom Institut als akzeptabel eingestuft. Die Daten der Analyse 1 würden demgegenüber nur eine Teilmenge der Daten der Analyse 2 darstellen, weshalb die Analyse 2 heranzuziehen ist.

Abbildung 1 zeigt die Überlebenszeitkurve der Analyse 2. Die Überlebenszeitkurven gehen zunächst auseinander, nähern sich aber gegen Ende der Beobachtungszeit wieder an. Diese Kurve ist nach dem Zeitpunkt der Entblindung der Studienbehandlung aber vorsichtig zu interpretieren.

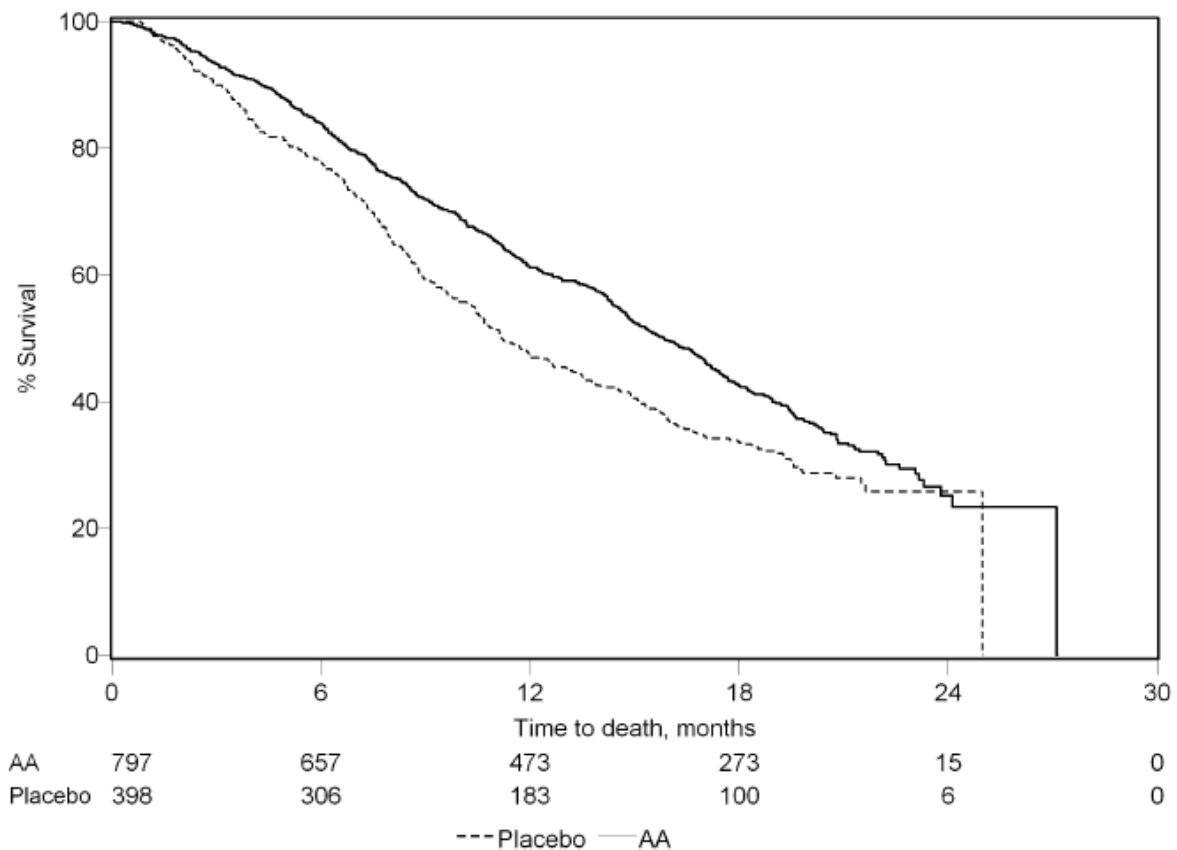


Abbildung 1: Überlebenszeitkurve – RCT für den direkten Vergleich Abirateron / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC (*best supportive care*-Population)

AA: Abirateron / Prednison / BSC, BSC: *best supportive care*, Placebo: Placebo / Prednison / BSC, RCT: randomisierte kontrollierte Studie.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte: Dieser Bewertungsschritt erbrachte insbesondere die Auswahl der Endpunkte, die gemäß Tabelle 15 eingeschlossen wurden.
- Beschränkung der Aussagen auf die *best supportive care*-Population.
- In die Nutzenbewertung gehen nur die Ergebnisse der Analyse 2 ein.

2.7.2.5 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU legte Ergebnisse zu 2 Studien für indirekte Vergleiche vor. Wie bereits in Abschnitt 2.7.2.3.2 erläutert, blieb für eine Studie (TROPIC) unklar, zu welcher der relevanten Populationen die Daten herangezogen werden sollten. Die Ergebnisse der zweiten Studie sollten der Untersuchung der Docetaxel-Retherapie-Population dienen. Wie jedoch bereits Abschnitt 2.7.2.3.1 erläutert, bleibt wegen der fehlenden Recherche in Studienregistern unklar, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vollständig ist. Deshalb wurden die Studien zu indirekten Vergleichen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon wären die Studien aufgrund methodischer Mängel und inadäquater Interventionen nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen (siehe die Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Die Ergebnisse zu indirekten Vergleichen werden vom Institut nicht herangezogen. Ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist für Patienten, für die eine weitere Docetaxel-Therapie infrage kommt, nicht belegt.

2.7.2.6 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

2.7.2.7 Ergebnisse aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legte Ergebnisse zu 4 Studien (weitere Untersuchungen) vor. Die Ergebnisse sollten der Untersuchung der Docetaxel-Retherapie-Population dienen. Wie jedoch bereits in Abschnitt 2.7.2.3.1 erläutert, bleibt wegen der fehlenden Recherche in Studienregistern unklar, ob der Studienpool der weiteren Untersuchungen für den Vergleich von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vollständig ist. Deshalb wurden die Studien zu weiteren Untersuchungen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon wären die Studien aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung verwertbar gewesen (siehe die Abschnitte 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon ist für Patienten, für die eine weitere Docetaxel-Therapie infrage kommt, nicht belegt.

2.7.2.8 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik, welche das Institut zur Ableitung dieser Kategorien anwendet, ist in den Methoden des Instituts beschrieben [25].

Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens von

Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC, *best supportive care*-Population

Das Vorgehen des pU in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 weicht von den Methoden des Instituts ab. Die Studie COU-AA-301 wird auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte vom pU als hoch aussagekräftig beurteilt. Dieser Einschätzung kann seitens des Instituts gefolgt werden. Um jedoch hieraus – wie vom pU vorgenommen – einen Beleg für einen Zusatznutzen abzuleiten, besteht die Anforderung, dass regelhaft mindestens 2 Studien mit konsistenten Ergebnissen (gleichgerichtete Effekte) zu einer Fragestellung vorhanden sind. Zur Bewertung des Zusatznutzens in der *best supportive care*-Population liegt jedoch nur eine Studie vor. Dies muss bei der Aussage zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind aus Sicht des Instituts für die Studie COU-AA-301 generell nicht erfüllt (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [25]). Ein spezifischer Grund, weshalb aus der Studie COU-AA-301 kein Beleg abgeleitet werden kann, ergibt sich zudem durch die in Abschnitt 2.7.2.4.1 beschriebene Unsicherheit, dass für 43 % der Patienten nicht klar ist, ob sie der *best supportive care*-Population oder der Docetaxel-Retherapie-Population zugehören.

Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Docetaxel-Retherapie-Population

Der pU nimmt eine Bewertung der Aussagekraft zum Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon in der Docetaxel-Retherapie-Population vor. Da wegen unvollständiger Recherchen die Vollständigkeit der im Dossier vorgelegten Unterlagen unklar bleibt, entfällt eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise an dieser Stelle.

Vergleich für die Bestimmung des Zusatznutzens Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon

Der pU nimmt eine Bewertung der Aussagekraft zum Zusatznutzen von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon vs. Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vor. Da Cabazitaxel jedoch keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt (siehe Abschnitt 2.7.1) und die präsentierten Daten damit seitens des Instituts nicht verwertbar sind, entfällt eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise an dieser Stelle.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die *best supportive care*-Population ist eine Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC im Vergleich zu Prednison / BSC aus den Daten möglich, die in der Studie COU-AA-301 berücksichtigt wurden. Auf der Basis einer einzelnen Studie ist die Ableitung von Hinweisen auf einen Zusatznutzen möglich.
- Für die Docetaxel-Retherapie-Population ist aufgrund der unklaren Vollständigkeit der vorgelegten Unterlagen keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise notwendig.
- Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise für die Studie mit Cabazitaxel ist nicht notwendig, da Cabazitaxel keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die *best supportive care*-Population (Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC) und einen beträchtlichen Zusatznutzen mit „hoher Ergebnissicherheit“ für die Docetaxel-Retherapie-Population (Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon). Letzterer wird im Fließtext teils auch inkonsistent als „erheblich“ bezeichnet. Tabelle 4-22, Modul 4 und Tabelle 1-10, Modul 1 enthalten jedoch konsistent die Nomenklatur „beträchtlich“. Es ist anzumerken, dass der pU den Zusatznutzen für die Docetaxel-Retherapie-Population in Tabelle 4-22, Modul 4 anhand von Daten der Quelle [3], d. h. anhand der Studie COU-AA-301, bestimmt, obwohl in dieser Studie Abirateronacetat nicht mit der für diese Population relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) verglichen wurde. Die Bedeutung der Argumentation des pU in Tabelle 4-22 bleibt unklar.

Darüber hinaus beansprucht der pU im Fließtext (nicht in Tabelle 4-22, Modul 4 oder in der Zusammenfassung in Tabelle 1-10, Modul 1) einen „deutlichen Zusatznutzen“ für Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei „hoher Ergebnissicherheit“.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen seitens des Instituts, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

- *Best supportive care*-Population; zweckmäßige Vergleichstherapie: Prednison / BSC. Die innerhalb der Nutzenbewertung heranziehbaren Daten betreffen 8 Endpunkte, die in der Studie COU-AA-301 untersucht wurden (Vergleich: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC). Abschnitt 2.5 präsentiert die Beleglage hierzu.
- Docetaxel-Retherapie-Population; zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Da unklar ist, ob der Studienpool für die indirekten Vergleiche und die weiteren Untersuchungen vollständig ist, liegen keine für die Nutzenbewertung heranziehbaren Daten vor.
- Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon: Cabazitaxel stellt keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar, und es bleibt unklar, für welche der relevanten Populationen hierbei eine Zusatznutzenaussage getroffen werden soll. Somit ergeben sich keine Aussagen für die Nutzenbewertung.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateronacetat ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss der indirekten Vergleiche mit dem Fehlen von randomisierten oder vergleichenden Studien für direkte Vergleiche. Obwohl diese Begründung prinzipiell nachvollziehbar ist, konnten die entsprechenden Daten im Falle der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch – wie in den vorangegangenen Abschnitten ausgeführt – nicht herangezogen werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.5.2 des Dossiers.

Der pU begründet den Einschluss der weiteren Untersuchungen mit dem Fehlen von randomisierten oder vergleichenden Studien für direkte Vergleiche. Der pU führt aber nicht aus, warum es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenz vorzulegen. Unabhängig davon konnten die vorgelegten Daten – wie in den vorangegangenen Abschnitten ausgeführt – für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde keine solche Begründung angegeben.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

In Abschnitt 4.5.4 des Dossiers nennt der pU die beiden Surrogatendpunkte rPFS und Ansprechen des PSA, nicht jedoch die in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 genannte Zeit bis zur PSA-Progression. Der Einschluss des PSA-Ansprechens wird anhand der Quelle [26] begründet, doch die Methodik in dieser Quelle entspricht nicht den in der Dossievorlage spezifizierten Kriterien zur Validierung von Surrogatendpunkten. Für die Surrogatendpunkte rPFS und Zeit bis zur PSA-Progression liegt weder eine Begründung für die Verwendung noch eine Beschreibung der Validierung vor.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Die Surrogatendpunkte rPFS, Ansprechen des PSA und Zeit bis zur PSA-Progression gehen aufgrund der fehlenden bzw. nicht ausreichenden Begründung / Validierung nicht in die Nutzenbewertung ein.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

3.1.1.1 Allgemeine Bemerkungen

Der pU hat mit der Berücksichtigung der beiden Patientenkollektive die folgende Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umgesetzt:

- Patienten, die nach Progredienz während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie nicht mehr für eine solche Therapie infrage kommen, und
- Patienten, die nach Progredienz während oder nach einer Docetaxel-haltigen Therapie erneut für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen.

Der pU operationalisiert diese beiden Patientenkollektive u. a. über den Zeitpunkt des Auftretens der Progression nach der vorangegangenen Docetaxel-Therapie (< 3 Monate vs. $\geq$ 3 Monate) (Kommentare zu dieser Operationalisierung finden sich in Abschnitt 2.7.1).

Zur Schätzung der Zielpopulation bzw. der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Population hat der pU verschiedenste Quellen herangezogen, dazu aber im Einzelnen die Schwächen der zurate gezogenen Publikationen nicht ausreichend gewürdigt. Der pU schreibt selbst, dass er sich im Feld großer Datenunsicherheit bewegt. Der Korridor bleibt aus Sicht des Instituts allerdings recht weit.

3.1.1.2 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) und die Zielpopulation werden hinlänglich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU stellt den therapeutischen Bedarf gegenüber der Therapieoption Wiederholung einer Therapie mit Docetaxel dar. Gegengründe sind die primäre oder erworbene Resistenz, d. h. eine Progression, die unter oder in einem zu bestimmenden Zeitraum (für die vorliegende Dossierbewertung 3 Monate, siehe Abschnitt 2.7.1) nach der Docetaxel-Therapie festgestellt wird, sowie die kumulierte Toxizität.

Daraus ergeben sich die beiden Patientenpopulationen, die im Rahmen dieser Dossierbewertung als „Docetaxel-Retherapie-Population“ und „best supportive care-Population“ bezeichnet werden.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulationen

Nach den Angaben im Dossier, denen eine ganze Reihe von Datenquellen und Abschätzungen zugrunde liegen, ist die Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms zwischen 24 700 und 44 000 anzunehmen. Die Zahl für eine Zielpopulation von Männern, die mit einer Docetaxel-Therapie vorbehandelt sind, wird zwischen 3311 und 11 238 geschätzt. Der pU geht in der Folge von einem Mittelwert von 7000 Patienten mit einem Prostatakarzinom und Docetaxel-Therapie im Jahr 2010 aus. Die Unsicherheit um diesen Mittelwert beträgt etwa $\pm > 50 \%$.

Auch wenn die Angaben und Ableitungen des pU auf methodisch teilweise unzureichenden Quellen und teilweise auf Annahmen beruhen, teilt das Institut im Ergebnis diese Zahlen in ihrer Größenordnung. Genauere Zahlen sind nicht bekannt oder nicht verfügbar.

Auf einige Mängel in der Darstellung wird hingewiesen:

Die Angabe einer Prävalenz von „458.764 Patienten oder 11,4 pro 1000 Männern im Jahr 2010“ lässt sich anhand des Volltexts [27], der anstelle der Quelle [28] geliefert wurde, nicht wiederfinden.

In der Publikation von Decision Resources [27] werden weiterhin verschiedene Hochrechnungen zur Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom nach Stadien für die Jahre 2008, 2013 und 2018 vorgestellt. Allerdings geht aus dem Abschnitt zur Methode nicht klar hervor, mit welcher Methode die Hochrechnung gemacht worden ist.

Eine kritische Diskussion der Datenbasis und dieser exemplarisch aufgezeigten Schwächen fehlt in Decision Resources [27], sodass die Daten kaum als nachvollziehbar und damit wenig brauchbar angesehen werden können.

Auf Seite 47 in Modul 3 bleibt für die sogenannte Krankenkasse „AS“ unklar, wie in der Hochrechnung auf die deutsche Bevölkerung damit umgegangen wird, dass sie einen unterdurchschnittlichen Altersschnitt und Männeranteil hat.

In der Publikation des Instituts für Prävention und Gesundheitsförderung [29] findet sich keine Darstellung der Zahl, die auf Seite 48 in Modul 3 angegeben wird: 513 482 Fälle für Deutschland im Jahr 2008. Weder aus der Originalpublikation noch aus Modul 3 wird klar, wie hochgerechnet wurde.

Zur Ermittlung der Inzidenz verweist der pU erneut auf die Publikation von Decision Resources [27]. Allerdings bleibt unklar, wie die Berechnung in Decision Resources vorgenommen wurde, wo der Zeitraum 1992 bis 2006 erwähnt wird, in Modul 3 aber der Zeitraum 2000 bis 2006. Altersstandardisierte Werte sind Decision Resources nicht zu entnehmen.

Der pU zieht Daten aus dem US-amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results Programm heran, in die laut Decision Resources [27] auch Daten des Münchener Tumorregisters eingeflossen sind, was aber in Modul 3 nicht mehr erwähnt wird, und berechnet daraus ein mittleres Überleben. Allerdings wird nicht diskutiert, ob sich diese Ergebnisse den deutschen Kontext übertragen lassen.

Auf Seite 53 in Modul 3 wird bei der Zahl ca. 11 568 Männer, die nach Decision Resources [27] am Prostatakarzinom verstorben sein sollen, auf die Quelle Globocan 2008 [30] verwiesen, in der ohne methodische Darstellung und Autoren die Zahl 12 153 Verstorbene unter den Patienten mit Prostatakarzinom genannt wird.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU argumentiert auf Basis der gleichbleibenden Zahl von ca. 11 000 bis 12 000 Männern, die jährlich ursächlich am Prostatakarzinom versterben, dass die zunehmende Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms nicht zu einer Veränderung des mCRPC beigetragen haben. Hier folgt das Institut dem pU.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Berechnung auf Basis der Angaben oben ist nachvollziehbar. Bezieht man allerdings die Unsicherheit ein, die sich aufgrund der kritischen Diskussion der vom pU herangezogenen Quellen ergibt, handelt es sich aus Sicht des Instituts um $5950 \pm \text{ca. } 3150$ Patienten, sprich zwischen ca. 2800 und 9200 Patienten, die im Jahr 2010 in der GKV mit Docetaxel therapiert worden sein können.

3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Für die beiden relevanten Patientenpopulationen geht der pU auf der Basis der Studie von de Bono et al. [11] davon aus, dass ca. 25 % der eingeschlossenen Patienten eine Progression später als 3 Monate und ca. 75 % früher bzw. schon unter Docetaxel erlitten haben. Aus den 3 Zulassungsstudien (Seite 65f. in Modul 3) könnte man vermuten, dass die Docetaxel-Retherapie-Population 50 % bis 100 % beträgt, während die *best supportive care*-Population unter 50 % liegt. Das Institut kann daher keine validen Angaben dazu machen, wie sich die Patienten, die mit Docetaxel therapiert worden sind, auf die beiden Patientenpopulationen verteilen würden. Zur Frage des Zeitpunkts der Docetaxel-Resistenz siehe auch Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut der Dossiervorlage ist vorgesehen, bei Unsicherheit einen Mittelwert und eine Spannweite einzutragen, was der pU für Abirateronacetat machen sollte. Der pU erläutert, dass die entsprechende Studie (Studie COU-AA-301) noch nicht abgeschlossen ist und entsprechende Angaben noch nicht gemacht werden können. Das Institut folgt ansonsten den unterschiedlichen Zeitangaben für Abirateronacetat und die Vergleichstherapien.

Formal folgt die Darstellung der Docetaxel-Vergleichstherapie nicht der Anleitung. Die Behandlungsdauer ist nicht 21 Tage, sondern 1 Tag in einem Zyklus von 3 Wochen. Die nicht der Anleitung folgende, aber nachvollziehbare Füllung der Tabelle 3-4 in Modul 3 führt den Fehler aus dem vorherigen Kapitel fort. Die Behandlungstage bei Docetaxel sind 3, denn die Patienten erhalten einmal alle 3 Wochen das Arzneimittel intravenös, wenn die Patienten – wie vom pU angenommen – im Median mit 3 Zyklen Docetaxel behandelt werden.

3.2.2 Verbrauch

Das Institut kann den Angaben des pU folgen.

3.2.3 Kosten

Die Preise sind korrekt angegeben. Es ist anzumerken, dass in der Tabelle 3-6 (Seite 92 in Modul 3) Docetaxel Hospira 160 mg/8 ml steht. Gemeint ist vermutlich Docetaxel Hospira 160 mg/16 ml, da die Firma Hospira ausschließlich Docetaxel ausschließlich in einer Konzentration von 10 mg/ml herstellt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Das zu bewertende Arzneimittel und die Vergleichstherapien sind mit den gemäß Zulassung üblicherweise zu verabreichenden Begleitarmitteln darzustellen. Daher sollte Prednison oder Prednisolon in Modul 3, Tabelle 3-3 jeweils angeführt werden. Da der pU jedoch dies für alle Arzneimittel gleichermaßen erst im Modul 3, Abschnitt 3.3.4 gemacht hat, handelt es sich nicht um einen inhaltlichen Fehler.

Alle Angaben des pU zu Cabazitaxel werden im Folgenden nicht berücksichtigt und nicht bewertet, da Cabazitaxel keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Der pU rechnet die Kosten für das Elektrokardiogramm (EKG) dem Arzt zu, zu dem überwiesen wird. „Durch die Unterscheidung, ob die Messungen vom Kardiologen oder Hausarzt durchgeführt werden, ergeben sich als EKG Kosten Euro-Werte von 0,00 € (Kardiologe, mit Echokardiographiepauschale abgedeckt) bis 35,70 € (Hausarzt)“ (Seite 106 Modul 3). Das Institut sieht dies auf Basis des Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalogs anders; das EKG (EBM-Ziffer 27320, 225 Punkte) kann generell unabhängig davon, ob eine begleitende Echokardiografie geleistet wird, abgerechnet werden.

In den Kalkulationen nach Lipp [31] (Modul 3.3) zur Berechnung der Kosten für weitere Leistungen wird impliziert angenommen, dass kein Verwurf stattfindet bzw. der Rest an weitere Patienten verabreicht werden kann. Dies ist nachvollziehbar, kann aber zu einer geringen Unterschätzung der Jahreskosten von Docetaxel führen. Abgesehen davon gibt es weitere Unklarheiten:

- 1) Die Grundpauschale Urologe und die Zusatzvereinbarung Onkologe werden nicht durch die Fach- und Gebrauchsinformation getrieben.
- 2) Der pU warnt vor Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Gabe von Docetaxel und setzt somit an, vor der Wiederaufnahme einer Docetaxel-Therapie die Herzfunktion mittels Echokardiografie, EKG und Blutdruckmessung zu untersuchen (Modul 3, Seite 104). Diese Untersuchungen sind jedoch laut Fachinformation nur in Verbindung mit der gleichzeitigen Gabe von Trastuzumab (bei Brustkrebs) indiziert und können somit beim Prostatakarzinom nicht in Rechnung gestellt werden.
- 3) Außerdem müsste man bei der Kostenberechnung von Docetaxel die Kosten der Prämedikation (Dexamethason) berücksichtigen.

Die radiologischen Leistungen, die der pU angibt, sind nicht in der Fach- und Gebrauchsinformation verortet und werden daher nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Ohne radiologische Leistungen sind die im Dossier angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Abirateronacetat etwa 3 % zu hoch angesetzt und für Docetaxel über 10 % zu hoch angesetzt. Für die *best supportive care* mit Prednison sind die Jahrestherapiekosten um ca. 70 % falsch zu hoch berechnet.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt, dass ca. 10 % der Patienten mit einer Vortherapie mit Docetaxel nicht für eine Therapie mit Abirateronacetat infrage kommen, kann diese Zahl aber nicht nachvollziehbar herleiten und begründen. Der pU erläutert weiterhin, wie er die Durchdringung des Markts angesichts des ebenfalls auf den Markt drängenden Arzneimittels Cabazitaxel bewertet.

Unbegründet bleibt auch, warum der pU insbesondere in der Patientenpopulation, für die Abirateronacetat aus Sicht des pU alternativlos ist, nur eine Durchdringung von 70 % annimmt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl für die Zielpopulation ist mit großer Unsicherheit behaftet. Das Institut hält auf Basis der vorhandenen Daten zwischen ca. 2800 und 9200 Patienten per annum für eine realistische Spanne. Darüber hinaus kann das Institut anhand der Angaben des pU keine validen Angaben dazu machen, wie sich die Patienten der Zielpopulation auf die *best supportive care*-Population und die Docetaxel-Retherapie-Population verteilen. Weiterhin liegen aus Sicht des Instituts die im Dossier angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für Abirateronacetat und für Docetaxel etwa 3 % bzw. über 10 % höher als die, die der pU ausgewiesen hat. Für die *best supportive care* mit Prednison hat der pU die Jahrestherapiekosten um ca. 70 % falsch zu hoch berechnet.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilern dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 2, Abschnitte 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel sind hinreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die zugelassenen Anwendungsgebiete sind adäquat dargestellt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Modul 3, Abschnitt 3.4.1 soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben.

In Modul 3, Abschnitt 3.4.2 wird lediglich angegeben, dass ein European Public Assessment Report (EPAR) vorliegt, der pU benennt jedoch nicht die Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPARs für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Dies ist die Anforderung an Modul 3, Abschnitt 3.4.2 im Dossier.

Bei den vom pU gemachten Angaben in Modul 3, Abschnitt 3.4.3 (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) bleibt unklar, weshalb der pU sich auf den Risk-Management-Plan vom 03.12.2010 und nicht auf den Risk-Management-Plan vom 26.07.2011 bezieht. Dies ist insbesondere relevant, da sich diese beiden Dokumente hinsichtlich der in diesem Abschnitt geforderten „proposed minimization activities“ unterscheiden. Insgesamt sind die Angaben des pU für diesen Abschnitt nicht umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Abirateronacetat 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.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

In Tabelle 16 wird das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abirateronacetat dargestellt. Die Aufteilung in die beiden Patientenpopulationen folgt dabei der Festlegung des G-BA hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 16: Zusammenfassung – Abirateronacetat: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Patienten-population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Vergleich	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<i>best supportive care</i> -Population	„Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie Best Supportive Care (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“	Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Prednison / BSC	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat / Prednison / BSC.
Docetaxel-Retherapie-Population	„Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.“	Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon vs. Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Zusatznutzen nicht belegt.
BSC: <i>best supportive care</i> .			

5.3 Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Das Institut sieht einige der vom pU herangezogenen Quellen für die Herleitung der Patientenzahlen kritisch. Insbesondere ist zum Teil nicht nachvollziehbar, wie repräsentativ die Daten für Deutschland sind.

Das Institut schätzt auf Grundlage aller Quellen, die der pU heranzieht, dass die Zielpopulation zwischen 2800 und 9200 Patienten per annum umfassen kann. Auf Basis der in Modul 3 vorliegenden Daten zur Verteilung auf die beiden Patientenpopulationen können keine validen Angaben abgeleitet werden. Das Institut setzt als Obergrenze 50 % der Patienten an, die noch für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommen können. Daraus ergibt sich, dass die Patientenpopulation, die nicht mehr für eine Retherapie mit Docetaxel infrage kommt, mindestens 50 % beträgt und theoretisch bis 100 % betragen kann (Tabelle 17).

Tabelle 17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angaben laut pU)	Kommentar des Instituts
Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Gesamt 5950 Patienten mCRPC-Patienten mit einer Docetaxel-Vorbehandlung 4463 Patienten in Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie infrage; Vergleichstherapie ist Prednison)^a 1487 Patienten in Patientenkollektiv B (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)^b	Die Zahl 5950 ist mit großer Unsicherheit behaftet, das Institut schlägt auf Basis der vorhandenen Daten vor, ca. 2800 bis 9200 Patienten zugrunde zu legen. Das Institut vermutet, dass 50 % bis 100 % der Patienten in der Zielpopulation der <i>best supportive care</i>-Population zuzuordnen sind und weniger als 50 % der Docetaxel-Retherapie-Population.
a: Entspricht der <i>best supportive care</i>-Population. b: Entspricht der Docetaxel-Retherapie-Population. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, pU: pharmazeutischer Unternehmer.		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zwar gibt es kleine Mängel in der Darstellung der Jahrestherapiekosten, die Schätzungen pro Patient pro Jahr weichen für Abirateronacetat aber etwa 3 % von dem ab, was das Institut berechnet. Aufgrund der unsicheren Angaben für die Gesamtzahl der infrage kommenden Patienten können aber die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV deutlich nach oben oder unten abweichen (Tabelle 18).

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation (Angaben des pU)	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (Angaben des pU)	Kommentar des Instituts
Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Männliche Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. ^a	36.786,18 € bis 36.821,88 €	Bei den Gesamtkosten liegt eine Überschätzung vor, da umfangreiche GKV-Zusatzleistungen berücksichtigt worden, die zum Teil nicht fach- und gebrauchsinformationsgetrieben sind. Dies gilt allerdings sowohl für die zweckmäßige Vergleichstherapie als auch das zu bewertende Arzneimittel.
Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom. ^b	4.753,05 € bis 4.788,75 €	
Prednison (als Repräsentant für Kortikosteroide)	Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, für die keine spezifische antitumoröse Therapie infrage kommt. ^c	151,60 €	
a: Bezieht sich auf beide Patientenpopulationen. b: Bezieht sich auf die Docetaxel-Retherapie-Population. c: Bezieht sich auf die <i>best supportive care</i> -Population. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 des Dossiers „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Die empfohlene Dosis Abirateronacetat (AA) beträgt 1000 mg (4 Tabletten a 250 mg) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. AA ist mit Prednison oder Prednisolon einzunehmen, die empfohlene Dosis beträgt 10mg täglich.

Vor Beginn der Behandlung muss eine Hypertonie stabil eingestellt, eine Hypokaliämie korrigiert werden. AA kann infolge der CYP17-Inhibition Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und Schwere dieser Nebenwirkungen. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie, oder Flüssigkeitsretention beeinträchtigt werden könnten. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen vor der Behandlung und danach mindestens monatlich kontrolliert werden.

In Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten. Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend monatlich bestimmt werden.

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen.

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von AA zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Anprechraten auftreten.

Zytiga® enthält Lactose, Patienten mit Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten AA nicht einnehmen. AA enthält mehr als 1 mmol Natrium pro Tagesdosis, was bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät zu berücksichtigen ist.

Vorsicht ist geboten, wenn AA zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden. Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -

Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen AA-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) vor; eine Anwendung soll nicht erfolgen, da keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden kann. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, aufgrund fehlender klinischer Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

AA ist kontraindiziert bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

AA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. AA ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten. Es ist nicht bekannt, ob AA oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen oder im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist, bei Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Janssen Research & Development. Statistical report of updated data from study COU-AA-301: protocol COU-AA-301; phase 3; JNJ-212082 (abiraterone acetate) [unveröffentlicht]. 2011.
4. Janssen. ZYTIGA 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. 09.2011 [Zugriff: 19.09.2011]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.
6. Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. J Urol 2007; 178(3 Pt 2): S36-S41.
7. Lortot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A et al. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. Eur J Cancer 2010; 46(10): 1770-1772.
8. Colloca G, Venturino A, Checcaglini F. Second-line chemotherapy in metastatic docetaxel-resistant prostate cancer: a review. Med Oncol 20.02.2011 [Epub ahead of print].
9. Ross RW, Beer TM, Jacobus S, Bubley GJ, Taplin ME, Ryan CW et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. Cancer 2008; 112(3): 521-526.
10. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer 2007; 110(3): 556-563.

11. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
12. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU Int* 2010; 106(7): 974-978.
13. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1997; 50(6): 920-928.
14. 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 1.01 [online]. 10.2009 [Zugriff: 14.12.2011].
URL: http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf.
15. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V et al. EAU guidelines on prostate cancer; part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011; 59(1): 61-71.
16. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 1995-2005.
17. Fizazi K, De Bono J, Haqq C, Logothetis CC, Jones RJ, Chi K et al. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *European Urology Supplements* 2011; 10(2): 338.
18. Harland S, De Bono JS, Haqq C, Staffurth J, Hao Y, Gangnon D et al. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 1): S484.
19. Sternberg CN, Scher H, Molina A, North S, Mainwaring P, Hao Y et al. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 1): S488-S489.
20. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [online]. 03.2011 [Zugriff: 29.09.2011]. URL: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook/whnjs.htm>.

21. Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1303-1311.
22. Saad F, Hotte S, North S, Eigl B, Chi KN, Czapkowski P et al. Randomized phase II trial of Custirsén (OGX-011) in combination with docetaxel or mitoxantrone as second-line therapy in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer progressing after first-line docetaxel: CUOG trial P-06c. *Clin Cancer Res* 2011; 17(17): 5765-5773.
23. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011; 107(2): 234-239.
24. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncol Rep* 2008; 20(4): 891-896.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011].
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
26. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294(4): 433-439.
27. Merron A, Dreyfus B, Reoutova N. Prostate cancer [online]. In: Decision Resources. 11.2009. URL: <http://decisionresources.com>.
28. Prostate cancer in Germany: an epidemiological review and projection of cases [online]. In: Decision Resources. 2009. URL: <http://decisionresources.com>.
29. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen. Identifikation von Versicherten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatacarcinom in Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Pre-Test) [unveröffentlicht]. 2011.
30. International Agency for Research in Cancer. Fact sheet: Germany [online]. In: GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008; Fast Stats. 2010 [Zugriff: 29.09.2011].
URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=276>.
31. Dr. Lipp. Kostenkalkulationen Excel. 2011.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)

Medizinisch-fachliche/-r Berater/-in

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Jakse, Gerhard	ja	nein / nein	nein / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Stratmann, Rudolf; Bundesverband Prostatalkrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?