

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

5. April 2018

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Abirateron

(neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)

veröffentlicht am 15. März 2018

Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337

IQWiG Bericht Nr. 605

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Abirateron (Zytiga®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Abirateron bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom ist das dritte Verfahren zu Abirateron, aber das erste Verfahren in dieser Therapiesituation. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu etwas unterschiedlichen, in der Gesamtbeurteilung aber ähnlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Androgendeprivation, ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen	erheblich	Beleg	beträchtlich	Beleg

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom war über viele Jahrzehnte die Androgendeprivation. Das hat sich in den letzten 3 Jahren grundlegend geändert. Für eine Kombinationstherapie stehen jetzt Docetaxel und Abirateron zur Verfügung.
- Docetaxel wurde im März 2018 vom G-BA auf Vorschlag der Off-Label-Kommission auf die Liste der Arzneimittel zur Anwendung in dieser Indikation aufgenommen. Damit ist es neben der Androgendeprivation auch eine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Abirateron.
- Für die frühe Nutzenbewertung von Abirateron liegen Daten von zwei großen, randomisierten Studien vor, der Zulassungsstudie LATITUDE und der Investigator-initiierten Studie STAMPEDE.
- Abirateron + Androgendeprivation führt gegenüber Androgendeprivation zu einer signifikanten, in den beiden Studien identischen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,62 in der Metaanalyse. Leider fehlen Daten zur Postprogressionstherapie. Zugelassene Arzneimittel wie Docetaxel, Enzalutamid, ²²³Radium und Cabazitaxel können in späteren Krankheitsstadien ebenfalls die Überlebenszeit verlängern.
- Abirateron führt auch zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verbesserung von Parametern des Patient-Reported-Outcome.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Abirateron höher als unter Androgendeprivation. Klinisch relevant sind Hypertonie und Hypokaliämie.

Abirateron führt in Kombination mit Androgendeprivation zu einer Verbesserung der Prognose von Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom. Die Verlängerung der Überlebenszeit ist der von Docetaxel vergleichbar. Unklar ist zurzeit, welche Patienten eher von Abirateron und welche Patienten eher von Docetaxel profitieren.

2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 67.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht etwa ein Viertel aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren aus. Die Inzidenz stieg seit 1980 kontinuierlich, vor allem aufgrund der demographischen Entwicklung. Die

altersstandardisierte Erkrankungsrate ist seit etwa 10 Jahren konstant, die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].

Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) oder mit einem Antiandrogen (Bicalutamid, Flutamid) durchgeführt werden. Als maximale Androgendeprivation / Androgenblockade wird die Kombination der beiden Therapieverfahren bezeichnet.

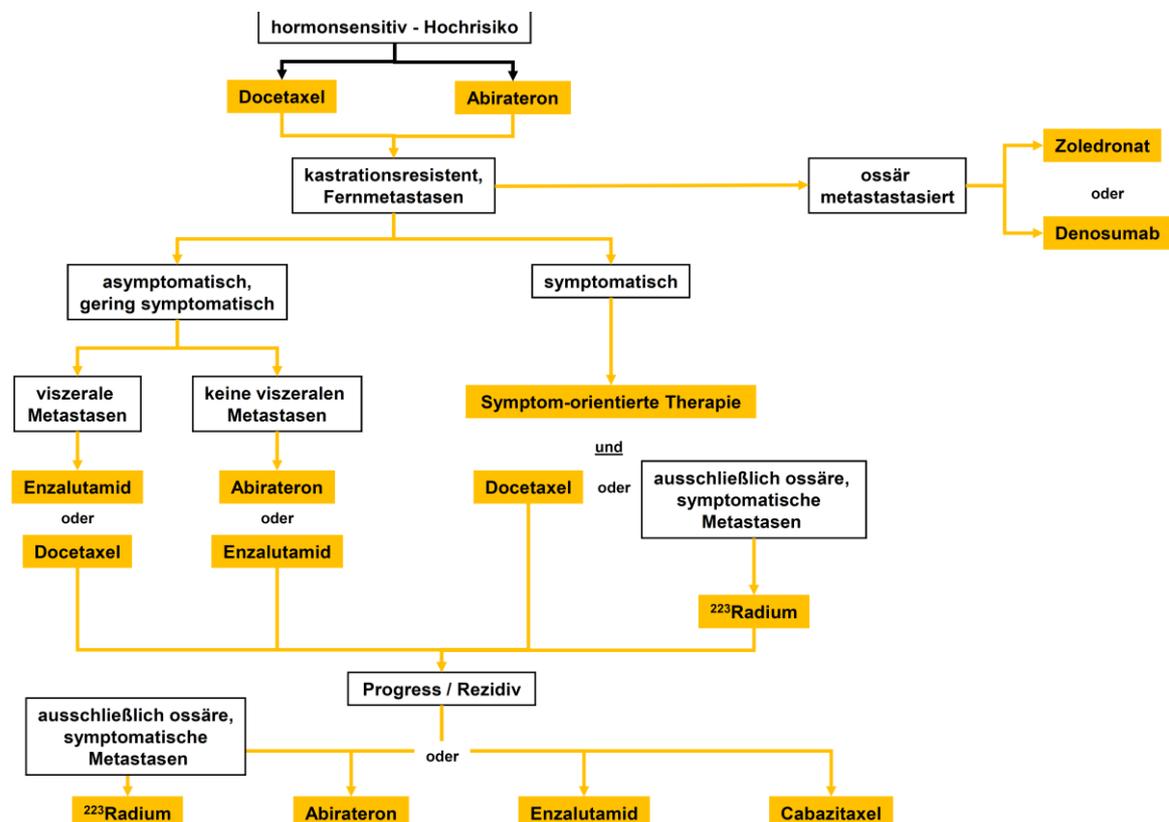
3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt [2]. Bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurde für 5 Arzneimittel in randomisierten Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber dem jeweiligen Kontrollarm nachgewiesen. Vier dieser Arzneimittel wurden nach 2011 zugelassen, werden in Leitlinien empfohlen und waren Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung durch den G-BA:

- Vor 2011
 - o Docetaxel
- Nach 2011
 - o Abirateron, Zusatznutzen beträchtlich
 - o Cabazitaxel, Zusatznutzen gering
 - o Enzalutamid, Zusatznutzen beträchtlich
 - o ²²³Radium, Zusatznutzen beträchtlich

Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Medikamentöse Therapie des kastrationsresistenten, metastasierten Prostatakarzinoms, in Ergänzung zur Androgendeprivation



Auf der Basis der Erkenntnisse beim kastrationsresistentem Prostatakarzinom wurde zuerst das Taxan Docetaxel, dann der selektive CYP17A1-Inhibitor Abirateron auch bei Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom mit hohem Progressionsrisiko getestet. Ergebnisse randomisierter Studien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Kombination von Androgendeprivation mit Abirateron bei Patienten mit kastrationssensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	PFÜ ² (HR ³)	ÜLR ⁴ (HR ⁴)
STAMPEDE James, 2017 [3], Dossier	hormonsensitiv, M1	ADT ⁵	Abirateron	1002	0,43 ⁷	n.v. ⁸ vs n.e. ⁹ 0,61 p < 0,0001
LATITUDE Fizazi, 2017 [4], Dossier	hormonsensitiv, M1	ADT + Placebo	Abirateron	1199	14,8 vs 33 ¹⁰ 0,47	34,7 vs n.e. ⁸ 0,62 p < 0,0001

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ – Überleben ohne Therapieversagen; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLR – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.v. – nicht verfügbar, ⁹ n.e. nicht erreicht; ¹⁰ radiologisches progressionsfreies Überleben;

Diese Daten haben zur Zulassung von Abirateron in der neuen Indikation geführt, im November 2017 durch die EMA und im Februar 2018 durch die FDA geführt.

4. Dossier und Bewertung von Abirateron

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat die Androgendeprivation, ggf. in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens zum Zeitpunkt des Beginns der Zulassungsstudie LATITUDE und der unabhängigen Studie STAMPEDE. Zwischenzeitlich hat sich die Behandlungssituation geändert. In der Behandlungssituation wird entschieden zwischen

- Androgendeprivation, entsprechend dem Placebo-Arm der Zulassungsstudie
- Androgendeprivation + Docetaxel bei Entscheidung für eine Kombinationstherapie.

Auch die Chemotherapie mit Docetaxel in Ergänzung zu Androgendeprivation führt zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit [5, 6, 7]. Die vorliegenden Daten haben zur Aufnahme von Docetaxel beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom in die Arzneimittelrichtlinie zur Off-Label-Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel durch den G-BA geführt [8].

4. 2. Studien

Grundlagen der frühen Nutzenbewertung sind

- STAMPEDE, eine randomisierte, offene Phase III-Studie; an der Studie waren Zentrum aus Großbritannien und der Schweiz beteiligt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. In STAMPEDE wurde neben Abirateron auch der Einfluss von Docetaxel und von Zoledronsäure getestet. Randomisiert in der Abirateron-Studie wurden insgesamt 1917 Patienten, auch

Patienten im Stadium M0. Entsprechend der Zulassung wurden diese Patienten nicht in die Auswertung zu dieser Nutzenbewertung einbezogen.

- LATITUDE, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie; an der Studie waren Zentren aus Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika beteiligt. Ko-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiologische, progressionsfreie Überleben.

Das mediane Alter lag in beiden Studien bei 67 Jahren. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Die absoluten Unterschiede sind noch nicht berechenbar, in beiden Studien war der Median im Abirateron-Arm zum Zeitpunkt der letzten Auswertung noch nicht erreicht. In STAMPEDE lag der Hazard Ratio bei 0,61, in LATITUDE bei 0,62, in der Metaanalyse bei 0,62.

Es fehlen Daten zur Postprogressionstherapie.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben sind in den beiden Studien schwer vergleichbar. Es zeigt sich jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abirateron. In LATITUDE war das radiologische, progressionsfreie Überleben ein ko-primärer Endpunkt und wurde zu festgelegten Zeitpunkten mit festgelegten Verfahren überprüft. Der Hazard Ratio lag in LATITUDE bei 0,70.

In STAMPEDE war das progressionsfreie Überleben nicht primärer Endpunkt. Für skelettbezogene Ereignisse ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron mit einem Hazard Ratio von 0,45.

Erklärungen für diese Unterschiede können in dem etwas unterschiedlichen Patientenkollektiv liegen. Patienten in LATITUDE hatten einen jeweils höheren Prozentsatz an ossären, pulmonalen und Lymphknotenmetastasen.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden nur für LATITUDE im Dossier dokumentiert. Parameter wurden mittels FACT-P erhoben. Es zeigten sich Unterschiede zugunsten von Abirateron bei der Zeit bis zu Verschlechterung des physischen Wohlbefindens, auch bei Schmerzen und bei Fatigue. Anzumerken ist hier, dass Abirateron obligat mit Prednison/Prednisolon verabreicht wird.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In STAMPEDE lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3-5 bei 47% im Abirateron-Arm versus 33% im Kontroll-Arm. Unterschiede fanden sich bei kardiovaskulären Nebenwirkungen vor allem Hypertonie (5%), Erhöhung der hepatischen GPT (6%) und einer Hypokaliämie (1%).

In LATITUDE lag die Gesamtrate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 63% im Abirateron-Arm versus 48% im Kontroll-Arm. Unterschiede zuungunsten von Abirateron fanden sich ebenfalls bei kardiovaskulären Nebenwirkungen vor allem Hypertonie (20%), Erhöhung der hepatischen GPT (5%) und einer Hypokaliämie (11%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bericht übernimmt die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Verlängerung der Überlebenszeit wird als erheblich eingestuft, die Unterschiede bei den Parametern der Morbidität reichen von „geringerer Nutzen nicht belegt“ bis zu „beträchtlich“.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Therapie von Patienten mit hormonsensitivem, metastasiertem Prostatakarzinom hat sich in den letzten 3 Jahren grundlegend gewandelt. Während früher die Androgendeprivation (ggf. als maximale Androgenblockade) Standardtherapie war, wird seit 2016 die Chemohormontherapie mit Docetaxel aufgrund einer nachgewiesenen Verlängerung der Überlebenszeit empfohlen [2]. Als neue Therapieoption hat es Abirateron in kurzer Zeit von einem Arzneimittel für das kastrationsresistente Prostatakarzinom nach Versagen von Docetaxel zu einem Arzneimittel für die Erstlinientherapie des metastasierten Prostatakarzinoms geschafft.

Erfreulicherweise liegen für diese Nutzenbewertung Ergebnisse von zwei großen randomisierten Studien vor. Beide Studien zeigen eine identische Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit Hazard Ratio 0,62, unterscheiden sich aber in Details. Relevante Unterschiede sind:

- Sponsoring und Design: LATITUDE ist eine Zulassungsstudie, STAMPEDE eine Investigator-initiierte Studie. Das engere Monitoring in der Zulassungsstudie LATITUDE kann vor allem die höhere Rate schwerer Nebenwirkungen in beiden Studienarmen erklären.
- Endpunkte: Gesamtüberleben bei STAMPEDE, ko-primäre Endpunkte Gesamtüberleben und radiologisches, progressionsfreies Überleben bei LATITUDE.
- Patientenkollektiv: fortgeschrittene Stadien in LATITUDE. Die fortgeschrittene Erkrankung gegenüber dem STAMPEDE-Kollektiv kann die geringeren Unterschiede zugunsten von Abirateron in LATITUDE erklären.

Leider fehlen in beiden Studien Daten zur Postprogressionstherapie. Diese kann Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit haben, da sowohl Docetaxel, Enzalutamid, Cabazitaxel als auch ²²³Radium die Überlebenszeit verlängern.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. James ND, de Bono JS, Spears MR et al.: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 377:338-351, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa17029004](https://doi.org/10.1056/NEJMoa17029004)
4. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 377:352-360, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1704174](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704174)
5. Fizazi K, Joly F, Oudard S et al.: Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:149-158, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70560-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70560-0)
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 373:737-746, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1503747](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503747)

7. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387:1163-1177, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01037-5)

8. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3263/2018-03-16_AM-RL-VI_Docetaxel-PCA.pdf

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Aachen) und Dr. R. M. Schäfer (Urologische Praxis Bonn, Sprecher des Arbeitskreises Prostatakarzinom der DGHO) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand