

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

Hauptstadtbüro der DGHO
Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 - 0
Fax: 030.27 87 60 89 - 18
info@dgho.de

6. Mai 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V**

Abirateron (neues Anwendungsgebiet)

**Vorgangsnummer 2013-01-15-D-056
IQWiG Bericht Nr. 160, veröffentlicht am 15. April 2013**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Abirateron
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Patientenrelevante Endpunkte
 4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 2. 2. Progressionsfreies Überleben
 4. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 4. 4. Supportive Therapie
 4. 5. Übertragbarkeit auf Deutschland
5. Literatur

1. Zusammenfassung

Der Bericht zu Abirateron ist die zweite Nutzenbewertung dieses Arzneimittels, jetzt zur Behandlung von Patienten mit asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Hormonentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Die Behandlung mit Abirateron führt bei diesen Patienten zu einer signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens beantragt. Der IQWiG Bericht findet Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Unsere Kritikpunkte am Dossier sind:

- Der Wert des Parameters Überlebenszeit ist nur eingeschränkt beurteilbar. Es fehlen Auswertungen zur Zahl der Crossover-Patienten und zum Einsatz wirksamer, lebensverlängernder Medikamente nach dem Einsatz von Abirateron.
- Es fehlen Daten zum Einsatz der unterschiedlichen, Knochen-modifizierenden Substanzen wie Bisphosphonate oder Denosumab bei Patienten mit Knochenmetastasen. Diese haben einen positiven Einfluss auf die Symptomatik und auf Skelett-bezogene Ereignisse, potenziell auch auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit.
- Aus dem Dossier ist nicht erkennbar, ob sich die in Deutschland und Europa eingeschlossenen Patienten vom Gesamtkollektiv der Studie unterscheiden.

Der IQWiG Bericht ist innerhalb der eigenen, vorgegebenen Methodik sorgfältig durchgeführt. Die oben angeführten, inhaltlich orientierten Kritikpunkte werden in dem Bericht nicht adressiert.

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 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren aus. Die Inzidenz steigt seit 1980 kontinuierlich. Die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].

Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Medikamentöse Androgensuppression hat den Effekt einer chemischen Kastration und ist eine effektive Therapiemaßnahme beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Kastrationsresistenz. Bis 2011 war die einzige Therapieoption, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit nachgewiesen worden war, die Gabe von Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert [2, 3].

3. Stand des Wissens

Kastrationsresistenz wird heute bei der großen Mehrzahl der Patienten in Deutschland biochemisch, d. h. durch einen Anstieg des PSA Wertes diagnostiziert. Klinisch werden asymptomatische und symptomatische Patienten unterschieden. Bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit geringer (milder) Symptomatik bestanden bisher folgende Therapieoptionen:

- Umstellung der endokrinen Therapie (sogenannte Hormonmanipulation)
- Bisphosphonate oder RANKL Antikörper (Denosumab) bei ossären Metastasen
- Abwarten

Eine in diesem Stadium wirksame Immuntherapie mit der zellulären Vakzine Sipuleucel-T ist in Europa nicht zugelassen [4]. Die Umstellung der endokrinen Therapie kann zu einer biochemischen Remission führen. Eine signifikante Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamtüberlebenszeit ist aufgrund fehlender Studien zu dieser Fragestellung nicht nachgewiesen [2, 3].

In der COU-AA-302 Studie wurde die Wirksamkeit von Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf untersucht [5]. Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Abirateron bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Ryan [5]	kastrationsresistent, asymptomatisch oder gering symptomatisch, keine Chemotherapie	Placebo	Abirateron	1088	24 vs 62 ⁶ p < 0,001	8,3 vs 16,5 0,53 ⁷ p < 0,001	27,2 vs n. e. ⁸ 0,75 p < 0,01

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %, hier biochemische Remission mit Rückgang des PSA $\geq 50\%$ des Ausgangswertes; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.e. – Median nicht erreicht;

Diese Daten haben im Dezember 2012 zur Zulassung von Abirateron in der neuen Indikation geführt.

Standard bei symptomatischen Patienten ist seit 2004 die Chemotherapie mit Docetaxel [6, 7]. Für die Therapie im Rezidiv nach Docetaxel-Versagen sind Abirateron (Zytiga®) [8] und Cabazitaxel (Jevtana®) [9] zugelassen. Beide Medikamente führen zu einer mittleren Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. In Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Abirateron einen beträchtlichen, für Cabazitaxel einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Weitere Medikamente, die bei Docetaxel-Versagen ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führen, sind Enzalutamid [10] und Alpharadin [²²³Radium, noch nicht voll publiziert]. Beide sind bisher in Europa nicht zugelassen. Für Enzalutamid hat die EMA am 25. August 2012 eine ‚positive opinion‘ formuliert.

4. Dossier und Bewertung von Abirateron

Die Frühe Nutzenbewertung von Abirateron beruht auf der COU-AA-302 Studie [5]. Die Studie ist eine doppelblinde Phase III Studie. Ergebnisse wurden im Januar 2013 im New England Journal of Medicine publiziert.

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung muss dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, es sollen Endpunktstudien vorliegen und sie soll sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Der G-BA hat das IQWiG beauftragt, den Zusatznutzen von Abirateron mit einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls einer kombinierten, maximalen Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgesetzt. Dies entspricht dem Stand des Wissens [2, 3].

4. 2. Patienten-relevante Endpunkte

Patienten-relevante Endpunkte lassen sich formal in drei Kategorien einordnen:

- Gesamt-Überlebenszeit
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben
 - Remissionsrate
 - Symptomkontrolle
- Lebensqualität
 - unerwünschte Ereignisse

4. 2. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Die Überlebenszeit wird durch Abirateron statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Nicht oder nur eingeschränkt beurteilbar ist die Gesamt-Überlebenszeit in zwei Situationen:

1. Post-Studien-Therapie: nach Behandlung mit der neuen Substanz stehen weitere, wirksame und zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung, die die Überlebenszeit beeinflussen können
2. Crossover

Beide Einschränkungen treffen auf die COU-AA-302 Studie zu.

Mit Docetaxel, Cabazitaxel und Abirateron (nach Docetaxel) stehen Medikamente zur Verfügung, die jeweils zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führen [6, 7, 9, 12]. Aus der Publikation der COU-AA-302 Studie geht hervor, dass 60% der Patienten im Kontroll-, aber nur 44% der Patienten im Abirateron-Arm eine dokumentierte weitere Therapie erhielten. Docetaxel erhielten 53% der Patienten im Kontroll- und nur 38% der Patienten im Abirateron-Arm. Der Effekt dieser Folgetherapie ist nur schwer einzuschätzen und wurde nicht berechnet.

Crossover vom Kontroll- in den Verum-Arm war in der COU-AA-302 Studie nach der Zwischenanalyse empfohlen worden. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen Zahlen zum Crossover. In der oben erwähnten Auflistung der Sequenztherapie bei Krankheitsprogress wird Abirateron bei 10% der Patienten im Kontroll- aber auch bei 5% der Patienten im Abirateron-Arm genannt. Es ist möglich, dass hier kein Crossover sondern der Einsatz von Abirateron nach Docetaxel dokumentiert wurde. Wenn ein substantieller Anteil von Patienten auch im Kontroll-Arm Abirateron erhalten hat, ändert sich die Aussage der Studie: inhaltlich wäre dann der zeitlich frühe Einsatz gegen einen späten Einsatz bei stärker symptomatischen Patienten getestet worden.

Eine Auswertung des Einflusses der nachfolgenden Therapien findet sich weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch im IQWiG Bericht.

4. 2. 2. Morbidität

Abirateron führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ebenso ist die Rate biochemischer Remissionen (Senkung des PSA Wertes um $\geq 50\%$ signifikant höher als im Kontroll-Arm. Das progressionsfreie Überleben wird im IQWiG Bericht nicht bewertet. Das progressionsfreie Überleben ist ein relevanter Parameter der Wirksamkeit. Zur Feststellung eines Zusatznutzens ist es vor allem relevant in Studien, bei denen die Überlebenszeit aus methodischen Gründen eingeschränkt beurteilbar ist. Diese Einschränkung trifft auf die COU-AA-302 Studie zu.

Klinisch relevante Symptome bei progredienter Erkrankung sind Schmerzen aufgrund der Knochenmetastasen, Gewichtabnahme, allgemeine Schwäche und Anämie. In dieser Studie wurde die Zeit bis zum Einsatz von Opiaten gemessen. Sie war signifikant länger im Abirateron-Arm und bestätigt die Relevanz der Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit.

4. 3. Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand des FACT-P Score erfasst. Dieser Score wurde in den USA entwickelt, ist etabliert und validiert. Die mediane Zeit bis zum Abfall funktionaler Parameter nach dem FACT-P Score war signifikant länger im Abirateron-Arm.

4. 3. 1. Schwere unerwünschte Ereignisse

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Abirateron behandelten Patienten in COU-AA-302 Studie auftraten, waren kardiale Probleme (6%) und ein Transaminasenanstieg (5%). Eine erhöhte Rate kardialer Probleme war auch in der COU-AA-301 Studie registriert worden, allerdings statistisch nicht signifikant [8]. Die Rate schwerer unerwünschter Wirkungen, die zum Abbruch der Abirateron-Therapie führten, lag bei 10%. Diese Rate ist nur halb so hoch wie im Abirateron-Arm der COU-AA-301 Studie.

Die Daten der COU-AA-302 Studie bestätigen die praktischen Erfahrungen von Abirateron als eines insgesamt gut verträglichen Arzneimittels.

4. 4. Supportive Therapie

Zur supportiven Therapie bei Patienten mit ossär metastasiertem Prostatakarzinom gehört in Deutschland die Gabe von Knochen-modifizierenden Substanzen. Zugelassen sind die

beiden Bisphosphonate Clodronat und Zoledronat sowie der RANKL Antikörper Denosumab. Alle drei Substanzen haben einen positiven Einfluss auf die Symptomatik, auf Skelett-bezogene Ereignisse, potenziell auch auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit [11]. Im Dossier fehlen differenzierte Daten zur Verwendung dieser Medikamente bei den Studienpatienten und zwar sowohl bezüglich der eingesetzten Arzneimittel als auch der Dauer der Behandlung.

4. 5. Übertragbarkeit der Studiendaten auf Deutschland

Die COU-AA-302 Studie wurde in den USA, Kanada, Europa und Australien durchgeführt. Ob deutsche Patienten eingeschlossen wurden, ist dem Dossier nicht zu entnehmen. Für eine Beurteilung der Übertragbarkeit von Daten wären die oben erwähnten Daten zum Crossover und zur weiteren Therapie im Krankheitsverlauf erforderlich. Auch ist nicht klar, ob die Indikation zum Einsatz von Opiaten in den verschiedenen Regionen und in Deutschland vergleichbar ist.

5. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Prostata, 8. Auflage 80 – 83, 2012
2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom 2011, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf
3. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411-22, 2010. PMID: 20818862
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al.: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 368:38-48, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 351:1502-1512, 2004. PMID: 15470213
7. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 351:1513-1520, 2004. PMID: 15470214
8. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
9. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8815

11. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet 377:813-822, 2011. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62344-6

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit dem Arbeitskreis Prostatakarzinom der DGHO (Sprecher: Dr. R.M.Schaefer, Bonn), PD Dr. Dr. F. Honecker (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und Prof. Dr. U. Kaiser (St. Bernward Krankenhaus, Medizinische Klinik II, Hildesheim) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär