



Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

22. Januar 2015

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipuleucel-T

veröffentlicht am 2. Januar 2015

Vorgangsnummer 2014-10-01-D-139

IQWiG Bericht Nr. 269

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Sipuleucel-T (Provenge®)
 4. 1. Patienten und Behandlung – Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Qualität der Studie
 4. 4. Gesamt-Überlebenszeit
 4. 5. Progressionsfreies Überleben
 4. 6. Symptomatik
 4. 7. Lebensqualität
 4. 8. Nebenwirkungen
 4. 9. Patientenzahl und Therapiedauer
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Sipuleucel-T (Provenge®) ist bereits das sechste Verfahren für neue Medikamente bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Es wird durchgeführt für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, nicht viszeral metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht kommt zu dem Schluss, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen gibt. Unsere Anmerkungen sind:

- Sipuleucel-T ist die erste, in Deutschland zugelassene, zelluläre Vakzine in der Onkologie.
- Die drei, vom G-BA festgelegten, zweckmäßigen Vergleichstherapien umfassen den Stand des Wissens zum Zeitpunkt der Studienplanung mit Fortführung der Androgensuppression und die jetzige Behandlungsrealität mit Einsatz von Abirateron/Prednison. Nach der aktuellen Zulassung durch die EMA ist auch Enzalutamid eine zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Therapiesituation.
- Sipuleucel-T führte in der Zulassungsstudie zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit. Crossover war erlaubt und wurde bei 64% der Patienten im Kontrollarm durchgeführt. Dieses Vorgehen kann zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils geführt haben. Weitere Hypothesen zum Einfluss anderer Formen der Postprogressionstherapie sind spekulativ.
- Sipuleucel-T hatte keinen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben oder die Remissionsrate.
- Nebenwirkungen treten unmittelbar im Zusammenhang mit der Retransfusion der aktivierten Zellen auf. Sie sind beherrschbar und reversibel. Die für andere Formen der onkologischen Immuntherapie charakteristischen Autoimmunphänomene traten unter Sipuleucel-T nicht auf.

Die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms hat Sipuleucel-T mit einem Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1+ in ihre aktuelle Version 2014 als Empfehlung aufgenommen [1].

2. Einleitung

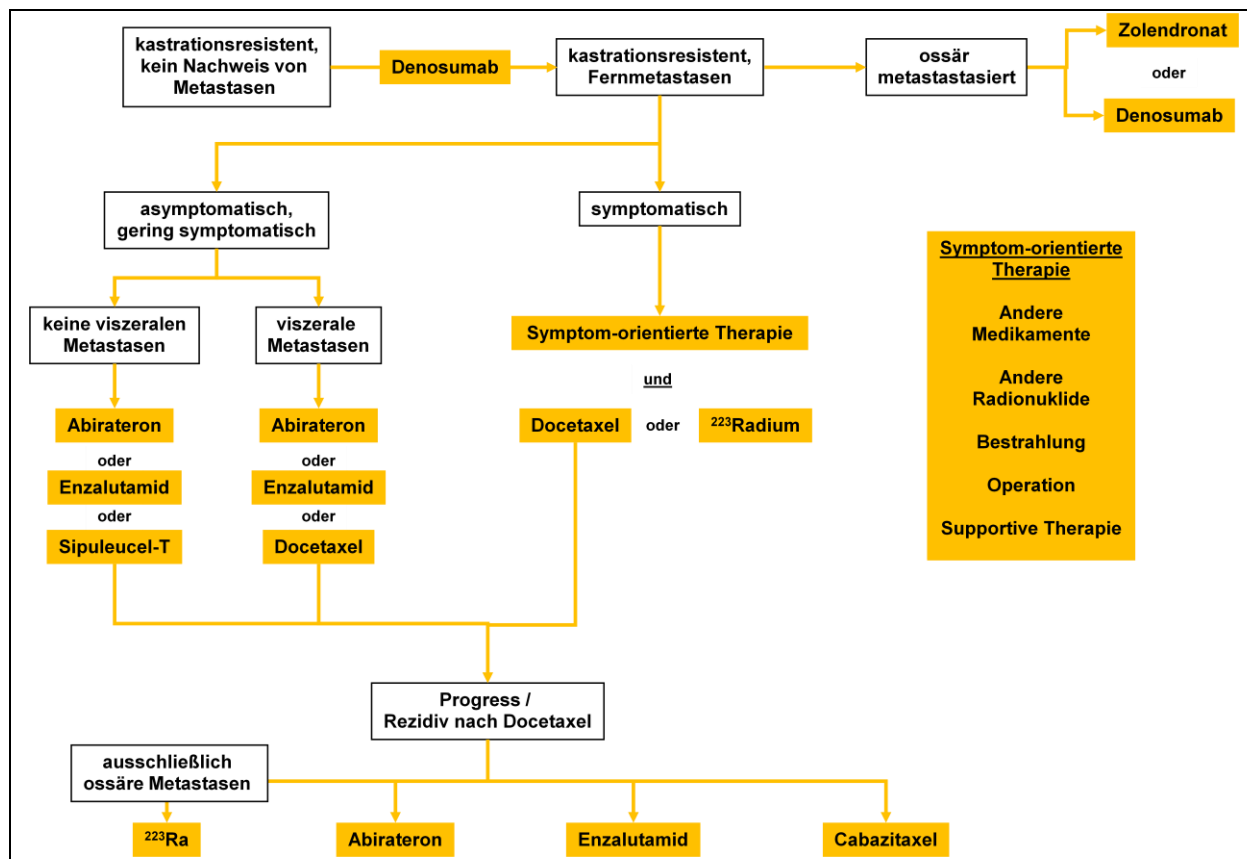
Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 70.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 70 Jahren aus. Die Inzidenz steigt seit 1980 kontinuierlich. Die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [2].

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 Situation, für die der Begriff der Kastrationsresistenz oder Kastrationsrefraktärität geprägt wurde.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über die inzwischen vielfältigen Therapieoptionen in diesem Stadium der Erkrankung. Entscheidende Faktoren für die Differenzialtherapie sind:

- Nachweis, Ausdehnung und Lokalisation der Metastasierung
- Symptomatik
- Allgemeinzustand
- Vortherapie

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom



Zugelassen zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, sind auch Abirateron und Enzalutamid. Im Verfahren der frühen Nutzenbewertung hatte der G-BA für Abirateron in dieser Indikation den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

3. Stand des Wissens

Das Prostatakarzinom ist ein immunsensitiver Tumor. Bei Prostatakarzinompatienten nachgewiesen wurden spezifische T-Lymphozyten gegen tumorassoziierte Antigene, spezifische T Lymphozyten gegen Epitope des Androgenrezeptors, Autoantikörper gegen tumorassoziierte Antikörper und Infiltrate von Natural-Killer (NK)-Zellen. Ergebnisse von randomisierten klinischen Studien zur Immuntherapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Immuntherapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜLZ ⁴
Small, 2006 [3]	CRPC ⁵	Placebo	Sipuleucel-T	127		2,3 vs 2,7 ⁶ p = 0,052	21,4 vs 25,9 p = 0,01
Kantoff, 2010 [4]	CRPC	Placebo	Sipuleucel-T	512	0 vs <1 ⁸ n. s.	3,6 vs 3,7 n. s. ⁷	21,7 vs 25,8 p = 0,03
Kantoff, 2010 [5]	CRPC	Beobachtung	PROSTVAC-VF	125	0 vs 0 n. s.	3,7 vs 3,8 n. s.	16,6 vs 25,1 p = 0,0095
Kwon, 2014, [6]	CRPC, nach Docetaxel	Placebo	Ipilimumab	799	5,0 vs 13,1		10,0 vs 11,2 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵CRPC – kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration Resistent Prostate Cancer); ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ n. s. – nicht signifikant;

Sipuleucel-T ist eine aktive Immuntherapie. Sie besteht in der Retransfusion aktivierter, mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut des Patienten nach *in-vitro*-Inkubation mit einem rekombinanten Fusionsprotein. Dieses Fusionsprotein besteht aus der als Antigen wirkenden sauren Prostataphosphatase und dem als Adjuvanz wirkenden Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF). Entscheidende Komponente der Vakzine sind aktivierte dendritische Zellen, die als Mediatoren zur Aktivierung des körpereigenen Immunsystems wirken.

In einer ersten randomisierten Phase-II-Studie mit 127 Patienten zeigte sich ein Überlebensvorteil für die Immuntherapie-Gruppe [3]. Diese Daten reichten jedoch für die Zulassung nicht aus. Auf der Basis der anschließenden Zulassungsstudie mit 512 Patienten [4] wurde Sipuleucel-T im April 2010 von der FDA, im Oktober 2013 von der EMA zugelassen. Für die Therapie mit Sipuleucel-T in Deutschland zugelassen sind Zentren in Aachen, Berlin, Frankfurt und Hamburg. Die ersten Patienten wurden inzwischen in Aachen behandelt.

4. Dossier und Bewertung von Sipuleucel-T

4.1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die IMPACT-Studie wurde in den USA und Kanada durchgeführt. Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Sipuleucel-T zu behandelnden Patienten. Crossover war im Protokoll bei Krankheitsprogress vorgesehen.

4.2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat drei zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

oder gegebenenfalls

- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Nach unserer Einschätzung wird in der aktuellen Behandlungsrealität in Deutschland heute vor allem Abirateron bei diesen Patienten eingesetzt. Ebenfalls geeignet ist das jetzt von der EMA zugelassene Enzalutamid [7]. Für das in der Behandlungsrealität eingesetzte Bicalutamid fehlen Daten zur Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Vergleichsarm der Zulassungsstudie war Placebo.

4. 3. Qualität der Studie

Die Frühe Nutzenbewertung von Sipuleucel-T beruht auf drei klinischen Studien. Diese wurden randomisiert und multizentrisch durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert.

4. 4. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. In der IMPACT-Studie fand sich ein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit bei den Patienten im Verum-Arm. Die mediane Überlebenszeit wurde um 4,1 Monate verlängert. In Abhängigkeit von der Metastasenlast ergibt sich bei geringer Metastasierung eine relative Risikoreduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität von 49% bzw. 26%, während der Effekt bei ausgedehnter Metastasenlast deutlich geringer und klinisch nicht mehr effektiv wird. In den Zulassungsunterlagen wurde zusätzlich diese Subgruppen-Analyse veröffentlicht, siehe Tabelle 2:

Tabelle 2: Verlängerung der Überlebenszeit in Abhängigkeit vom PSA-Wert

PSA Wert	N ¹	ÜLZ ²	HR ³ (KI ⁴)
≤22,1	128	28,3 vs 41,3	0,51 (0,31 – 0,85)
>22,1≤50,0	128	20,1 vs 27,1	0,74 (0,47 – 1,17)
>50,0≤134,0	128	15,0 vs 20,4	0,81 (0,52 – 1,24)
>134,0	128	15,6 vs 18,4	0,84 (0,55 – 1,29)

¹ N - Anzahl Patienten; ² ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ³HR – Hazard Ratio; KI – Konfidenzintervall;

Crossover war im Protokoll vorgesehen und wurde bei 64% der Patienten im Kontrollarm durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Studienplanung und –durchführung waren keine therapeutischen Alternativen in dieser Therapiesituation vorhanden. Die Anzahl der bei Progress mit Docetaxel behandelten Patienten ist in beiden Armen vergleichbar. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung war keiner der anderen, jetzt zugelassenen Arzneimittel (Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid, Ra-223) verfügbar.

Im IQWiG Bericht wurde spekuliert, dass die Verlängerung der Überlebenszeit im Verum-Arm auf einen früheren Einsatz der Postprogressionstherapie mit Docetaxel im Vergleich zum Kontrollarm zurückzuführen sein könnte. Eine Subgruppenanalyse der TAX327-Studie schon einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten. Bei asymptomatischen Patienten zeigte sich jedoch kein Vorteil der frühen Chemotherapie bei niedrigen PSA Werten. Daten prospektiv randomisierter Studien zu einer Verlängerung der Überlebenszeit durch früheren Einsatz von Docetaxel fehlen.

4. 5. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch Sipuleucel-T nicht verlängert. Das scheinbar paradoxe Phänomen eines verlängerten Gesamtüberlebens bei nicht verbessertem progressionsfreiem Überleben bei neuen, krebsspezifischen Immuntherapien wurde ausführlich diskutiert [8]. Es ist somit Abschied zu nehmen von der Vorstellung, dass das progressionsfreie Überleben bei der Immuntherapie einen adäquaten Surrogatparameter für das Gesamtüberleben darstellt.

4. 6 Symptomatik

Bei einem Patienten wurde unter Sipuleucel-T eine partielle Remission erzielt [4].

4. 7. Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

4. 8. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Sipuleucel-T standen im direkten Zusammenhang mit der Retransfusion der aktivierten mononukleären Zellen. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 waren Schüttelfrost (1,2 %) und Kopfschmerzen (0,3 %). Diese Nebenwirkungen sind durch geeignete, supportive Maßnahmen gut beherrschbar. Verzögerte Nebenwirkungen wie Autoimmunphänomene sind unter der Immuntherapie mit Sipuleucel-T nicht aufgetreten.

4. 9. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen und auch die niedrigeren, vom IQWiG geschätzten Patientenzahlen erscheinen uns zu hoch. Exakte Zahlen liegen nicht vor.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Sipuleucel-T ist die erste, in Deutschland zugelassene, zelluläre Vakzine in der Onkologie. Sie führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, niedriger Metastasenlast, fehlenden viszeralen Metastasen und fehlender bzw. minimaler tumorassoziierter Symptome. Sipuleucel-T hat keinen unmittelbaren Einfluss auf die Morbidität. Schwere Nebenwirkungen sind nicht häufig. Die infusionsassoziierten Nebenwirkungen sind beherrschbar und reversibel.

6. Literatur

1. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2014,

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf

2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf
3. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 24:3089–3094, 2006. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.5252](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.5252)
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411–422, 2010. PMID: [20818862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20818862/)
5. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 28:1099–1105, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.25.0597](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0597)
6. Kwon ED, Drake CG, Scher HI et al.: Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 15:700-712, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70189-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70189-5)
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 371:424-435, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1405095](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405095)
8. Madan RA, Gulley JL, Kantoff PW: Demystifying immunotherapy in prostate cancer: understanding current and future treatment strategies Cancer J 19:50-58, 2013. DOI: [10.1097/PPO.0b013e31828160a9](https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31828160a9)

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. A. Heidenreich (Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Aachen), PD Dr. Dr. F. Honecker (Tumor- und Brustzentrum ZeTuP St. Gallen, Schweiz), Prof. Dr. K. Miller (Charite-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Urologie, Berlin) und Dr. R. M. Schäfer (Urologische Praxis Bonn, Sprecher des Arbeitskreises Prostatakarzinom der DGHO) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg
Generalsekretär

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende

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

