

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Abirateronacetat (im Folgenden als „Abirateron“ bezeichnet) in einem im Dezember 2012 neu zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgenentzugstherapie (ADT) gemäß Zulassung für die folgende Indikation: Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Ergebnisse

In die Bewertung ist eine direkt vergleichende RCT (Studie COU-AA-302) eingegangen, die Zulassungsstudie von Abirateron für das zu bewertende Anwendungsgebiet.

Die Studie COU-AA-302 war doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert. In die Studie wurden Chemotherapie-naive erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert auf eine Behandlung mit Abirateron + Prednison bzw. Placebo + Prednison. Darüber hinaus erhielten 94 % der 1088 randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen ein luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon(LHRH)-Analogon als Begleitbehandlung. Die Studienbehandlung wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation und konnten eine Therapieeskalation (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, aber auch Abirateron) nach Wahl des Studienarztes erhalten, wobei den Patienten nicht mitgeteilt wurde, was sie als verblindete Studienmedikation erhalten hatten. Nach der Abschlussvisite zum Ende der Behandlungsphase mit der Studienmedikation wurden nur noch der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), der Gebrauch von Opiattherapien, die Folgetherapien (der Therapieeskalation) und das Gesamtüberleben erhoben. Obwohl es sich um eine placebokontrollierte Studie handelt, ist sie geeignet zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung

der bestehenden konventionellen ADT. Im Folgenden werden die Behandlungsarme der Studie im Text mit „Abirateron“ bzw. „abwartendes Vorgehen“ benannt.

Für die Studie waren 4 Analysen geplant, 3 Interimsanalysen und eine finale Auswertung. Der pU hat im Modul 4 des Dossiers Ergebnisse zu 2 Interimsanalysen für die Studie vorgelegt. Diese Analysen beruhen auf dem 2. und 3. Datenschnitt; die abschließende Analyse steht noch aus. Zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt entschied das Independent Data Monitoring Committee (IDMC), die doppelblinde Behandlungsphase der Studie wegen guter Wirksamkeit vorzeitig zu beenden und die Studie zu entblinden. Nach der Entblindung konnten die Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Abirateron wechseln (Cross-over).

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie COU-AA-302 wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Der Einfluss der Entblindung und der Möglichkeit des Cross-overs von Placebo zu Abirateron nach dem 2. Datenschnitt auf das Verzerrungspotenzial wurde als gering angesehen, da dies nur einen geringen Anteil der Patienten betraf und sich die Effekte hinsichtlich der relevanten Endpunkte zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt nicht wesentlich unterscheiden.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben und schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie als niedrig bewertet. Die in die Bewertung eingeflossenen Auswertungen von unerwünschten Ereignissen (UEs) wurden wegen der Unsicherheit der Modellannahmen überwiegend als hoch verzerrt eingeschätzt.

Mortalität

Die Behandlung mit Abirateron ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für diesen Endpunkt.

Morbidität

Die Behandlung mit Abirateron ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (als Operationalisierung der Zeit bis zum Auftreten eines schweren Schmerzes) im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für diesen Endpunkt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für einen Teil der Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Somit konnten die Endpunkte Gesamtrate der UEs, Rate der schwerwiegenden UEs (SUEs), Frakturen und Flüssigkeitsretention / Ödeme nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Für schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4), Therapieabbrüche aufgrund von UEs, ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz waren die Unterschiede zwischen Abirateron und dem abwartenden Vorgehen jeweils nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist für diese 4 Endpunkte nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Abirateron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wie folgt bewertet:

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich positive Effekte. Diese bestehen in einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) und einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für einen Endpunkt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen (schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie). In der Aggregation dieser positiven Effekte ergibt sich zunächst ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Für die Endpunkte auf Schadensseite liegen zum großen Teil keine adäquaten Auswertungen vor. Aufgrund dessen lässt sich zu diesen Endpunkten keine abschließende Aussage treffen, auch ein größerer Schaden von Abirateron lässt sich nicht sicher ausschließen. Allerdings ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen keine Anzeichen für einen so großen Schaden, der eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Die Unsicherheit auf Schadensseite führt jedoch dazu, dass die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateron auf einen Anhaltspunkt heruntergestuft wird.

Die vorgelegten Daten ergeben zusammenfassend einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron / Prednison oder Prednisolon gegenüber der zVT (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

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