

IQWiG-Berichte – Nr. 269

**Sipuleucel-T –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A14-38  
Version: 1.0  
Stand: 23.12.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Sipuleucel-T – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.10.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-38

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Gerhard Jakse, 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. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Ulrike Mikulić
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Marco Knellingen
- Alexander Mensch
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Sipuleucel-T, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung

**Keywords:** Sipuleucel-T, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>23</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse .....	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	31
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>32</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	34
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>36</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>38</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	38
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) .....	38
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	38
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	39
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	42
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	42
2.7.2.3.2 Studienpool .....	43

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	43
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	45
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	47
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	51
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	51
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	51
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	51
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	51
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	52
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	52
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.....	53
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>54</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>54</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	54
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	54
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	54
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>55</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	55
3.2.2	Verbrauch .....	55
3.2.3	Kosten.....	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	56

3.2.6	Versorgungsanteile .....	56
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>56</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>58</b>
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	58
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....	58
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	58
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>59</b>
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	59
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	60
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	60
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	61
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>63</b>
<b>Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen .....</b>		<b>65</b>
<b>Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....</b>		<b>67</b>
<b>Anhang C – Sensitivitätsanalysen.....</b>		<b>70</b>
<b>Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>		<b>72</b>
<b>Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>		<b>81</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	12
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	16
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	18
Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	21
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	24
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Zeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sipuleucel-T + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT .....	33
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen .....	34
Tabelle 16: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	35
Tabelle 17: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	59
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	60
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	60
Tabelle 20: Überlebenszeitanalyse mit Zensierung von Patienten zum Zeitpunkt der erstmaligen Docetaxelgabe, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie .....	70
Tabelle 21: Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung von Docetaxel und nachträglicher Sipuleucel-T-Therapie als zeitabhängige Kovariablen <sup>a</sup> , Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie .....	71

Tabelle 22: Häufige UE (im SOC und im PT $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	72
Tabelle 23: Häufige SUE (im SOC und im PT $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	74
Tabelle 24: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3-5 (im SOC und im PT $\geq 2$ % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	77
Tabelle 25: Häufige UE, die $\leq 1$ Tag nach Leukapherese aufgetreten sind (im PT $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	80
Tabelle 26: Häufige UE, die $\leq 1$ Tag nach Infusion aufgetreten sind (im PT $\geq 5$ % in mindestens einem Studienarm in der IMPACT-Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT .....	80

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Meta-Analyse, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung .....	65
Abbildung 2: Meta-Analyse, SUE, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung .....	65
Abbildung 3: Meta-Analyse, Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung .....	65
Abbildung 4: Meta-Analyse, Fieber, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung .....	66
Abbildung 5: Meta-Analyse, Kopfschmerz, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung .....	66
Abbildung 6: Meta-Analyse, Schüttelfrost, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung .....	66
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie .....	67
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9901 .....	67
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9902A .....	68
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie, 2. Datenschnitt (30.04.2009) .....	68
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9901 .....	69
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9902A .....	69
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Zensierung von Patienten zum Beginn der Docetaxel-Therapie, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie .....	70

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgenentzugstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APC	antigenpräsentierende Zelle
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen – Kolonie-stimulierender Faktor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HR	hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	lutetinisierendes Hormon Releasing-Hormon
mCRPC	metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NCI	National Cancer Institute
PAP	prostataspezifische saure Phosphatase
PSA	prostataspezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	obere Grenze des Normalwertes
vs.	versus

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sipuleucel-T gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.10.2014 übermittelt.

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 externer Sachverständiger (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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung 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 den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sipuleucel-T gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.10.2014 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der G-BA hat folgende Behandlungen als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Wahl gestellt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation (ADT)

oder gegebenenfalls

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

oder

- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen.

#### Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lagen 3 relevante Studien vor, IMPACT, D9901 und D9902A, bei denen es sich um randomisierte, doppelblinde multizentrische Zulassungsstudien handelt, in denen Sipuleucel-T mit einer Scheinbehandlung verglichen wird. Eingeschlossen waren asymptomatische (D9901 und D9902A) oder asymptomatische und minimal symptomatische Patienten (IMPACT-Studie) mit metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom. In allen Behandlungsarmen musste die Androgenentzugstherapie durch chirurgische oder medikamentöse Kastration fortgeführt werden.

In den Studien wurden 512 (IMPACT), 127 (D9901) und 98 (D9902A) Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 dem Interventions- oder Kontrollarm zugeteilt. Mittels Leukapherese wurden in beiden Studienarmen körpereigene antigenpräsentierende Zellen der Patienten gewonnen. Für den Interventionsarm wurden die Zellen mit einem rekombinanten Fusionsprotein aktiviert und anschließend den Patienten re-infundiert. Die aktivierten Zellen werden als Sipuleucel-T bezeichnet. Im Kontrollarm wurde ein Teil der Zellen den Patienten ohne Aktivierung re-infundiert (Scheinbehandlung). Aus den verbleibenden Zellen konnte zu einem späteren Zeitpunkt ein Produkt analog zu Sipuleucel-T hergestellt werden, um den Patienten des Kontrollarms einen Wechsel zur Intervention zu ermöglichen. Insgesamt erhielten die Patienten in beiden Armen je 3 Infusionen (Sipuleucel-T bzw. Scheinbehandlung). Nach bestätigter Krankheitsprogression wurden die Patienten entblindet und erhielten eine Therapie nach Ermessen des Arztes. Die Patienten des Kontrollarms konnten zusätzlich zu einer Sipuleucel-T-Behandlung wechseln. Das Verzerrungspotenzial aller 3 Studien wurde auf Studienebene als niedrig bewertet. Für alle vorliegenden Endpunkte lag jedoch ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war eine so maßgebliche Verzerrung denkbar, dass die Ergebnisse nicht als verwertbar betrachtet werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen und die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da nach der Progression mehr als 2 Drittel der Patienten von einer Scheinbehandlung zu einer Behandlung mit Sipuleucel-T wechselten. Zudem erfolgte die Behandlung nach der Progression nicht mehr verblindet. Bei den Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen kommt hinzu, dass diese nur bis zur Krankheitsprogression oder bis zur 16. Studienwoche vollständig erfasst wurden. Danach wurden lediglich die nach Ermessen des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Behandlung stehenden Ereignisse dokumentiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben waren die vorliegenden Ergebnisse nicht sinnvoll interpretierbar. Während die Patienten im Sipuleucel-T-Arm auf eine weitere Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes wechselten, haben die Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe aller 3 Studien nach Progression überwiegend (ca. 67 %) eine Behandlung mit Sipuleucel-T begonnen. Im Sipuleucel-T-Arm bestand die weitere Behandlung bei einem großen Teil der Patienten aus Docetaxel, das nachweislich einen Effekt auf das Gesamtüberleben besitzt. Da der Einsatz von Docetaxel in der Kontrollgruppe im Median (vermutlich) später erfolgte als in der Interventionsgruppe (2,4 Monate später in der IMPACT-Studie, keine Angaben für die Studien D9901 und D9902A), wurde diesen Patienten eine wirksame Therapie also länger vorenthalten. Dies kann unter der Annahme, dass Sipuleucel-T keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hat, eine relevante Benachteiligung der Kontrollgruppe bewirken (Unterschied der medianen Überlebenszeiten in der IMPACT-Studie 4,1 Monate). Es ist nicht auszuschließen, dass der in den Studien beobachtete Effekt im Gesamtüberleben allein darauf zurückzuführen ist.

Auch im Zulassungsverfahren von Sipuleucel-T wurde der Endpunkt Gesamtüberleben kritisch diskutiert vor allem in Hinblick auf die unterschiedlichen Folgetherapien nach

Krankheitsprogression und die fehlenden Unterschiede im progressionsfreien Überleben zwischen den Studienarmen. Dies führte zu einem abweichenden Votum eines Teils der Mitglieder des CHMP.

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen keine verwertbaren Daten vor. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für den Endpunkt nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen*

Für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen lagen in den 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A Daten für asymptomatische Patienten vor. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den 3 Studien nicht erhoben. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUE*

Für den Endpunkt SUE zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien IMPACT, D9901 und D9902A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist daher für den Endpunkt nicht belegt.

### *Abbruch wegen UE*

Ergebnisse zu Abbrüchen wegen UE lagen nur für die IMPACT-Studie vor. Es zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist daher für den Endpunkt nicht belegt.

### *Fieber*

Für den Endpunkt Fieber zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität. In allen 3 Studien (IMPACT, D9901 und D9902A) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Sipuleucel-T, die Effekte waren somit deutlich gleichgerichtet. Für die 3 Studien lag jeweils ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

### *Kopfschmerz*

In der Meta-Analyse der 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A zeigte sich für den Endpunkt Kopfschmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sipuleucel-T. Für alle 3 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

### *Schüttelfrost*

In der Meta-Analyse der Studien IMPACT, D9901 und D9902A zeigte sich für den Endpunkt Schüttelfrost ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sipuleucel-T. Für die 3 Studien lag jeweils ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

## **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 Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleiben für Sipuleucel-T in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich negative Effekte. Die negativen Effekte bestehen aus einem Hinweis auf einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich (Kopfschmerz, Schüttelfrost), und einem Hinweis auf einen größeren Schaden, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist (Fieber).

Diese ausschließlich negativen Effekte führen in der Gesamtabwägung nicht zu einem geringeren Nutzen von Sipuleucel-T. Das Fehlen verwertbarer und aussagekräftiger Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben führt vielmehr insgesamt zu einer so hohen Unsicherheit, dass eine abschließende Abwägung der Ergebnisse zum Zusatznutzen nicht möglich ist.

Zusammenfassend ist damit ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation, für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sipuleucel-T.

Tabelle 2: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</b></li> </ul> oder gegebenenfalls <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)</li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der G-BA hat dem pU folgende Behandlungen als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Wahl gestellt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation (ADT)

oder gegebenenfalls

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

oder

- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den genannten Alternativen das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation als Vergleichstherapie. Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien vorgenommen.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt.

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sipuleucel-T (bis zum 06.08.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Sipuleucel-T (letzte Suche am 25.08.2014)
- Suche in Studienregistern zu Sipuleucel-T (letzte Suche am 23.09.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sipuleucel-T (letzte Suche am 17.10.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
D9902B (IMPACT) <sup>b</sup>	ja	ja	nein
D9901	ja	ja	nein
D9902A	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
b: Im Folgenden wird diese Studie als IMPACT-Studie bezeichnet.  
ADT: Androgenentzugstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
IMPACT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Männer mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC und einer Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten	Sipuleucel-T + ADT (N = 341) Scheinbehandlung + ADT (N = 171)	Behandlung alle 2 Wochen <sup>b</sup> (Woche 0, 2 und 4) Nachbeobachtung <sup>c</sup> bis zum Tod, oder bis zum Datenschnitt für die finale Analyse. Datenschnitt für die primäre Analyse: 18.01.2009	75 Zentren in Kanada und USA 08/2003–04/2009	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen <sup>d</sup> , Nebenwirkungen
D9901	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Männer mit asymptomatischem mCRPC und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen	Sipuleucel-T + ADT (N = 82) Scheinbehandlung + ADT (N = 45)	Behandlung im Abstand von 2 Wochen <sup>b</sup> (Woche 0, 2 und 4) Nachbeobachtung <sup>c</sup> bis zum Tod oder bis zu 36 Monate nach Behandlungsbeginn Datenschnitt für die primäre Analyse: 30.04.2002	19 Zentren in USA 01/2000–09/2004	Primärer Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression; Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, Nebenwirkungen
D9902A	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Männer mit asymptomatischem mCRPC und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen	Sipuleucel-T + ADT (N = 65) Scheinbehandlung + ADT (N = 33)	Behandlung im Abstand von 2 Wochen <sup>b</sup> (Woche 0, 2 und 4) Nachbeobachtung <sup>c</sup> bis zum Tod oder bis zu 36 Monate nach Behandlungsbeginn	27 Zentren in USA 05/2000–05/2005	Primärer Endpunkt: Zeit bis zur Krankheitsprogression; Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, Nebenwirkungen
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Infusionen sollten im Abstand von 2 Wochen erfolgen, Abweichungen waren jedoch erlaubt.</p> <p>c: Bei Progression der Erkrankung konnten die Patienten eine Therapie nach Ermessen des Arztes erhalten; die Patienten des Scheinbehandlungsarms konnten zudem eine Therapie mit Sipuleucel-T erhalten.</p> <p>d: Daten wurden nur für Patienten erhoben, die vor dem Amendment 7 des Studienprotokolls eingeschlossen wurden. Nach Amendment 7 wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie; mCRPC: metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
IMPACT	Sipuleucel-T i. v. 3 x ca. 60-minütige Infusion im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4) Dosis pro Infusion: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens $20 \times 10^6$ CD54+ Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF	Scheinbehandlung i. v. 3 x ca. 60-minütige Infusionen im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4) Dosis pro Infusion: ca. 1/3 der inaktiven APCs, die aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnten	Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie (inclusive Docetaxel) bis zu 2 Zyklen, wenn die Behandlung <math>\geq 6</math> Monate vor Studienanfang erfolgte</li> </ul> Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2–3 Tage vor jeder Infusion jeweils ein Leukapherese-Vorgang</li> <li>▪ Vor Infusion: Acetaminophen und Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)</li> <li>▪ ADT: chirurgische oder medikamentöse Kastration durch LHRH-Agonisten</li> <li>▪ Steroide; Bisphosphonate waren erlaubt, wenn die Behandlung 28 Tage vor Studienanfang begonnen hat und die Dosis stabil bleibt</li> <li>▪ Supportive care: Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika</li> </ul>
D9901	Sipuleucel-T i. v. 3 x ca. 30-minütige Infusionen im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4) Dosis: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens $3 \times 10^6$ CD54+ Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF	Scheinbehandlung i. v. 3 x ca. 30-minütige Infusionen im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4) Dosis pro Infusion: ca. 1/3 der inaktiven APCs, die aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnten	Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2–3 Tage vor jeder Infusion jeweils ein Leukapherese-Vorgang</li> <li>▪ Vor Infusion: Acetaminophen und Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)</li> <li>▪ ADT: chirurgische oder medikamentöse Kastration durch LHRH-Agonisten</li> <li>▪ Steroide; Bisphosphonate waren erlaubt, wenn die Behandlung 30 Tage vor Studienanfang begonnen hat</li> <li>▪ Supportive care: Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika</li> </ul>
D9902A	Sipuleucel-T i. v. 3 x ca. 30-minütige Infusionen im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4) Dosis: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens $3 \times 10^6$ CD54+ Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF	Scheinbehandlung i. v. 3 x ca. 30-minütige Infusionen im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4) Dosis: ca. 1/3 der inaktiven APCs, die aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnten	Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2–3 Tage vor jeder Infusion jeweils ein Leukapherese-Vorgang</li> <li>▪ Vor Infusion: Acetaminophen und Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin)</li> <li>▪ ADT: chirurgische oder medikamentöse Kastration durch LHRH-Agonisten</li> <li>▪ Steroide; Bisphosphonate waren erlaubt, wenn die Behandlung 30 Tage vor Studienanfang begonnen hat</li> <li>▪ Supportive care: Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika</li> </ul>
ADT: Androgenentzugstherapie; APC: antigenpräsentierende Zellen; i. v.: intravenös; CD: Cluster of Differentiation (Oberflächenmerkmale von Zellen); PAP-GM-CSF: Prostataspezifische saure Phosphatase-Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei den 3 eingeschlossenen Studien IMPACT, D9901 und D9902A handelt es sich um randomisierte, doppelblinde multizentrische Zulassungsstudien mit Patienten mit metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Die eingeschlossenen Patienten erhielten Sipuleucel-T, jeweils im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. In allen Behandlungsarmen musste die Androgenentzugstherapie durch chirurgische oder medikamentöse Kastration mit LHRH-Agonisten bis zur objektiven Krankheitsprogression (IMPACT) oder bis zum Studienende (D9901 und D9902A) fortgeführt werden.

Die Studien D9901 und D9902A wurden mit einem vergleichbaren Studiendesign durchgeführt. Eingeschlossen waren asymptomatische Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen. Die Studie D9902A wurde dabei als Teil A des Protokolls D9902 durchgeführt. Die IMPACT-Studie (D9902B) stellt den zweiten Teil des Protokolls D9902 dar (Teil B) und begann mit Amendment 5 (Mai 2003). Nach Angaben des pU deuteten Publikationen zu diesem Zeitpunkt an, dass Krankheitsprogression und Überlebensraten für minimal symptomatische Patienten ähnlich denen von asymptomatischen CRPC-Patienten sind. Für die Studie D9902A wurde aufgrund dessen die Aufnahme von Patienten nach dem Einschluss von 98 Patienten gestoppt. Für die IMPACT-Studie waren ab dem Amendment 7 des Protokolls (Oktober 2005) sowohl minimal symptomatische als auch asymptomatische Patienten für den Studieneinschluss geeignet. Anders als in den Studien D9902A und D9901 waren in dieser Studie Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten eingeschlossen. Die Einteilung der Schweregrade erfolgte anhand einer Schmerzskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz). Als asymptomatisch galten in den 3 Studien Patienten, die keinen tumorbedingten Schmerz aufwiesen und auch nicht regelmäßig Schmerzmittel für tumorbedingten Schmerz benötigten. Als minimal symptomatisch galten Patienten mit einem Schmerzwert  $< 4$ , sie durften innerhalb von 21 Tagen vor Registrierung keine Opioidanalgetika erhalten haben (IMPACT-Studie).

In allen 3 Studien waren auch Patienten eingeschlossen, die bereits eine Chemotherapie erhalten hatten. Da ihr Anteil in den 3 Studien jeweils unter 20 % lag, wurden für die Studien die Ergebnisse der Gesamtpopulationen für die Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T herangezogen.

In den Studien wurden 512 (IMPACT), 127 (D9901) und 98 (D9902A) Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 dem Behandlungs- oder Kontrollarm zugeteilt. In der IMPACT-Studie erfolgte die Behandlungszuweisung nach einem Minimierungsansatz, sodass möglichst balancierte Behandlungsgruppen bezüglich bestimmter Kovariablen (Gleason-Score, Anzahl der Knochenmetastasen, Bisphosphonatgebrauch) entstanden. In beiden Armen erhielten die Patienten im Abstand von 2 Wochen 3 Infusionen, denen jeweils ein Leukapherese-Vorgang vorausgegangen war. Der Leukapherese-Vorgang diente der Gewinnung körpereigener, peripherer, mononukleärer Zellen, darunter auch antigenpräsentierender Zellen (APC) der Patienten. Für die Patienten im Interventionsarm

wurden alle in einem Leukapherese-Vorgang gewonnenen APC mit einem rekombinanten Fusionsprotein aktiviert und anschließend re-infundiert. Diese aktivierten APC werden als Sipuleucel-T bezeichnet. Das Fusionsprotein bestand aus dem prostataspezifischen Antigen PAP (prostataspezifische saure Phosphatase) fusioniert mit dem Zytokin GM-CSF (cytokine granulocyte-macrophage colony stimulating factor) und wird auch als PA2024 bezeichnet. Den Patienten des Scheinbehandlungsarms wurde nur ein Drittel der gewonnenen Zellen (APC) wieder verabreicht, allerdings ohne vorherige Aktivierung. Die verbleibenden zwei Drittel der nicht aktivierten APC wurden kryokonserviert. Zur Vorbeugung infusionsbedingter Beschwerden wurden alle Patienten standardmäßig vor den Infusionen mit Acetaminophen und einem Antihistaminikum behandelt.

Die geforderte Mindestzellmenge pro Infusion beträgt laut Zulassung  $50 \times 10^6$  Zellen [3]. Die gemäß den jeweiligen Studienprotokollen festgelegten erforderlichen Mindestzellzahlen lagen in allen 3 Studien unter dieser Grenze ( $3 \times 10^6$  Zellen in den Studien D9902A und D9901;  $20 \times 10^6$  Zellen in der IMPACT-Studie). Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass die tatsächlich verabreichten Zellzahlen deutlich über den Vorgaben des Protokolls lagen und auch 10 bis 80-mal höher waren als die Anforderungen der Zulassung (pro Infusion im Median: 0,45 bis  $0,62 \times 10^9$  Zellen [IMPACT];  $4 \times 10^9$  Zellen [Studie D9901];  $1,9 \times 10^9$  Zellen [Studie D9902A]). In allen 3 Studien ist somit die Zulassungsanforderung erfüllt.

Laut Zulassung sollte die Infusionsdauer ca. 60 Minuten betragen. In den Studienunterlagen der Studien D9901 und D9902A ist die Dauer mit nur ca. 30 Minuten vorgegeben. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Infusionsgeschwindigkeit keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat. Eine nähere Begründung findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Die Patienten wurden zunächst bis zum Auftreten einer bestätigten Krankheitsprogression beobachtet. Diese war in der IMPACT-Studie definiert als durch bildgebende Verfahren nachgewiesene und von einem unabhängigen, zentralen Radiologie-Komitee bestätigte Krankheitsprogression. In den Studien D9901 und D9902A konnten sowohl klinische als auch durch Bildgebung messbare Ereignisse eine Krankheitsprogression darstellen.

Bestand die Progression aus einem durch bildgebende Verfahren nachgewiesenen Ereignis, musste sie wiederum von einem unabhängigen, zentralen Radiologie-Komitee bestätigt werden. Im Falle einer bestätigten Krankheitsprogression konnten die Patienten entblindet werden. Die Patienten des Sipuleucel-T-Arms erhielten eine Therapie nach Ermessen des Arztes. Die Patienten des Scheinbehandlungsarms konnten zusätzlich ein Sipuleucel-T-analoges Produkt erhalten, das aus den 2 Dritteln der kryokonservierten Zellen hergestellt wurde (als einarmige „Salvage“-Studie durchgeführt). Von der Möglichkeit zur Intervention zu wechseln, machten in den 3 Studien jeweils etwa 2/3 der Patienten des Scheinbehandlungsarms Gebrauch (IMPACT: 63,7 %; D9901: 75,6 %; D9902A: 66,7 %). Die Daten dieser Patienten gingen aber weiterhin in die vorliegenden Auswertungen der 3 Studien, IMPACT, D9901 und D9902A ein. Für die Patienten, die von der Kontrollbehandlung auf die Intervention gewechselt sind, ergab sich dadurch eine verzögerte

Gabe der Docetaxel-Therapie. So erfolgte in der IMPACT-Studie die erstmalige Gabe der Docetaxel-Therapie 2,4 Monate später (Differenz der Mediane). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben waren somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sinnvoll interpretierbar (siehe Abschnitt 2.4.2 und 2.7.2.4.2).

In den Studien D9902A und D9901 war die Zeit bis zur Krankheitsprogression primärer Endpunkt. Gesamtüberleben und Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen waren sekundäre Endpunkte. In der IMPACT-Studie wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt erhoben. Ursprünglich war die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen primärer Endpunkt dieser Studie, wurde aber mit dem Amendment 7 aus dem Studienprotokoll gestrichen und ab diesem Zeitpunkt nicht mehr erhoben. Somit liegen für diesen Endpunkt lediglich Daten für die Patienten vor, die vor Amendment 7 in die Studie aufgenommen worden waren. In keiner der 3 Studien wurden Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Die Nachbeobachtung erfolgte in den Studien D9902A und D9901 bis zum Tod oder bis höchstens 36 Monate, bzw. bis zum Abbruch der Studie. In der IMPACT-Studie wurden die Patienten bis zu ihrem Tod oder bis zum finalen Datenschnitt, bzw. bis zum Studienabbruch nachbeobachtet. Die Primäranalyse der IMPACT-Studie wurde für alle Endpunkte am 18.01.2009 durchgeführt (1. Datenschnitt), eine weitere Analyse erfolgte nach Studienende, am 30.04.2009 (2. Datenschnitt). Zwischen primärer und finaler Analyse wurden Todesfälle und unerwünschte Ereignisse (UE) weiter erhoben. Eine Auswertung der Daten des 2. Datenschnitts liegt lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>IMPACT</b>	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod
krankheitsbedingter Schmerz	▪ k. A. <sup>a</sup>
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
unerwünschte Ereignisse	▪ bis zum Tod (nach Krankheitsprogression wurden allerdings nur die UE im Zusammenhang mit der Behandlung und alle zerebrovaskulären Ereignisse dokumentiert)
<b>D9901</b>	
Gesamtüberleben	▪ 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Tod
krankheitsbedingter Schmerz	▪ bis Krankheitsprogression; für Patienten ohne Schmerz zu diesem Zeitpunkt noch 4 Wochen Nachbeobachtung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
unerwünschte Ereignisse	▪ 3 Jahre nach Randomisierung oder bis zum Tod (nach 16 Wochen, bzw. nach Krankheitsprogression <sup>b</sup> wurden allerdings nur die UE im Zusammenhang mit der Behandlung dokumentiert)
<b>D9902A</b>	
Gesamtüberleben	▪ 36 Monate nach Randomisierung oder bis zum Tod
krankheitsbedingter Schmerz	▪ bis Krankheitsprogression; für Patienten ohne Schmerz zu diesem Zeitpunkt noch 4 Wochen Nachbeobachtung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
unerwünschte Ereignisse	▪ 3 Jahre nach Randomisierung oder bis zum Tod (nach 16 Wochen, bzw. nach Krankheitsprogression <sup>b</sup> wurden allerdings nur die UE im Zusammenhang mit der Behandlung dokumentiert)
<p>a: Daten wurden nur für Patienten erhoben, die vor dem Amendment 7 des Protokolls eingeschlossen wurden. Nach Amendment 7 wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben.</p> <p>b: Aus den Studienunterlagen ist nicht eindeutig entnehmbar, ob sämtliche unter der Behandlung auftretende UE bis zur Krankheitsprogression oder bis Woche 16 erhoben wurden, bzw. ab wann nur noch mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UE erhoben wurden (Woche 16 oder Krankheitsprogression).</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie; k. A.: keine Angaben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Der Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen wurde in D9901 und D9902A bis zur Krankheitsprogression erfasst. War bis zu diesem Zeitpunkt kein krankheitsbedingter Schmerz aufgetreten, folgte eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase. In der IMPACT-Studie wurde das Auftreten von Schmerz für die vor Amendment 7 registrierten Patienten bis zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung erfasst.

UE wurden in der IMPACT-Studie bis zur Krankheitsprogression erhoben, unabhängig davon, ob sie mit der Behandlung in Zusammenhang standen. Danach wurden lediglich die UE erfasst, die nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Therapie in Verbindung standen,

sowie sämtliche zerebrovaskuläre Ereignisse. Aus den Studienunterlagen der Studien D9901 und D9902A geht nicht eindeutig hervor ob alle unter der Behandlung auftretenden UE bis zur Krankheitsprogression oder bis zur 16. Behandlungswoche erhoben wurden, beziehungsweise ab wann nur noch mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UE erfasst wurden.

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie Charakteristika Kategorie	IMPACT		D9901		D9902A	
	Sipuleucel-T N = 341	Scheinbehandlung N = 171	Sipuleucel-T N = 82	Scheinbehandlung N = 45	Sipuleucel-T N = 65	Scheinbehandlung N = 33
Alter [Jahre]						
MW (SD)	71 (9)	70 (9)	72 (8)	71 (8)	70 (8)	71 (8)
Ethnie, n (%)						
Kaukasisch	305 (89,4)	156 (91,2)	73 (89,0)	42 (93,3)	59 (90,8)	31 (93,9)
Schwarz oder Afroamerikanisch	23 (6,7)	7 (4,1)	8 (9,8)	1 (2,2)	2 (3,1)	2 (6,1)
Asiatisch	2 (0,6)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hispanisch	10 (2,9)	6 (3,5)	1 (1,2)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
andere	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	3 (4,6)	0 (0)
ECOG, n (%)						
0	280 (82,1)	139 (81,3)	62 (75,6)	37 (82,2)	51 (78,5)	23 (69,7)
1	61 (17,9)	32 (18,7)	20 (24,4)	8 (17,8)	14 (21,5)	10 (30,3)
Gleason-Score Summe, n (%)						
≤ 6	37 (10,9)	15 (8,8)	22 (26,8)	7 (15,6)	15 (23,1)	9 (27,3)
7	220 (64,5)	114 (66,7)	28 (34,1)	18 (40,0)	29 (44,6)	8 (24,2)
≥ 8	84 (24,6)	41 (24,0)	32 (39,0)	20 (44,4)	20 (30,8)	16 (48,5)
fehlend	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Anzahl der Knochenmetastasen, n (%)						
0–5	146 (42,8)	73 (42,7)	36 (43,9)	21 (46,7)	24 (36,9)	18 (54,5)
6–10	49 (14,4)	25 (14,6)	12 (14,6)	12 (26,7)	6 (9,2)	2 (6,1)
> 10	146 (42,8)	73 (42,7)	34 (41,5)	12 (26,7)	31 (47,7)	12 (36,4)
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6,2)	1 (3,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Studie	IMPACT		D9901		D9902A	
	Sipuleucel-T N = 341	Scheinbehandlung N = 171	Sipuleucel-T N = 82	Scheinbehandlung N = 45	Sipuleucel-T N = 65	Scheinbehandlung N = 33
Bisphosphonatgebrauch						
ja	164 (48,1)	82 (48,0)	3 (3,7)	3 (6,7)	8 (12,3)	3 (9,1)
nein	177 (51,9)	89 (52,0)	79 (96,3)	42 (93,3)	57 (87,7)	30 (90,9)
Zeit seit Diagnose [Jahre], Median (Min; Max)	7,1 (0,8; 24,5)	7,1 (0,9; 21,5)	7,6 (0,8; 17,3)	6,8 (1,6; 18,6)	5,5 (1,4; 12,8)	6,2 (1,0; 11,3)
LDH [U/L], Median (Min; Max)	194,0 (84,0; 637,0)	193,0 (101,0; 1662,0)	173,5 (119,0; 533,0)	172,0 (108,0; 453,0)	187,0 (101,0; 1730,0)	179,0 (116,0; 730,0)
vorherige Prostatakarzinom Therapien, n (%)						
Chemotherapie <sup>a</sup>	67 (19,6)	26 (15,2)	3 (3,7)	4 (8,9)	7 (10,8) <sup>b</sup>	3 (9,1)
Docetaxel	53 (15,5)	21 (12,3)	1 (1,2)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Radiotherapie	185 (54,3)	91 (53,2)	41 (50,0)	18 (40,0)	41 (63,1) <sup>b</sup>	18 (54,5)
radikale Prostatektomie	121 (35,5)	59 (34,5)	37 (45,1)	13 (28,9)	22 (33,8)	10 (30,3)
Orchiektomie	32 (9,4)	13 (7,6)	22 (26,8)	11 (24,4)	12 (18,5)	4 (12,1)
kombinierte Androgenblockade	279 (81,8)	141 (82,5)	76 (92,7) <sup>c</sup>	42 (93,3)	56 (86,2)	30 (90,9)
Studienabbrecher, n (%)	k. A. <sup>d</sup>	k. A. <sup>d</sup>	6 (7,3)	6 (13,3)	13 (20,0)	2 (6,1)
<p>a: Inklusive Docetaxel  b: Abweichende Daten zwischen Studienbericht und Modul 4 A. Da die Prozentangaben im Studienbericht mit 11,1 % für 7 von 65 und 65,1 % für 41 von 65 nicht plausibel erscheinen, wurden die Daten dem Modul 4 A entnommen.  c: Kombinierte Androgenblockade allein oder in Kombination mit anderen Therapien.  d: In der Studie gab es 28 (8,2 %) Patienten im Sipuleucel-T-Arm und 12 (7,0 %) Patienten im Scheinbehandlungsarm, die nicht alle 3 Infusionen bekommen haben.  ADT: Androgenentzugstherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angaben; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten, Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant (&gt; 10 %); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>						

Die Charakteristika der Studienpopulationen waren weitgehend sowohl zwischen den Studien als auch zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das Alter lag im Mittel bei 71 Jahren. Die Patienten waren überwiegend kaukasischer Herkunft (89 % bis ca. 94 %). In alle Studien waren ausschließlich Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen, wobei in allen Studien ein höherer Anteil der Patienten einen Status von 0 aufwies (zwischen ca. 70 % und ca. 82 %).

Beim Bisphosphonatgebrauch war auffällig, dass in der IMPACT-Studie circa die Hälfte der Patienten Bisphosphonate einnahmen, während es in den beiden anderen Studien weniger als 10 % waren, obwohl die Einschlusskriterien der Studien hinsichtlich dieses Parameters ähnlich waren.

Hinsichtlich der Anzahl der Knochenmetastasen sowie der Einstufung gemäß Gleason-Score lagen für die Patientenpopulationen teilweise Unterschiede zwischen den Studien sowie auch innerhalb der jeweiligen Studien zwischen den Behandlungsarmen vor (siehe Tabelle 7).

Sofern die Darstellung der Meta-Analysen eine Heterogenität zwischen den Studien zeigte, wurde diese im Hinblick auf die beschriebenen Unterschiede in den Patientencharakteristika der Studien betrachtet.

Tabelle 8 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten sowie die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Sipuleucel-T + ADT	Scheinbehandlung + ADT
Behandlungs- / Beobachtungsdauer	N	N
<b>IMPACT</b>	341	171
mediane Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Monate], (Q1, Q3)	k. A.	k. A.
mediane Beobachtungsdauer <sup>b</sup> [Monate], (Q1, Q3)	20,6 (k. A.)	19,3 (k. A.)
<b>D9901</b>	82	45
mediane Behandlungsdauer <sup>c</sup> [Monate], (Q1, Q3)	k. A.	k. A.
mediane Beobachtungsdauer [Monate], (Q1, Q3)	k. A.	k. A.
<b>D9902A</b>	65	33
mediane Behandlungsdauer <sup>d</sup> [Monate], (Q1, Q3)	k. A.	k. A.
mediane Beobachtungsdauer [Monate], (Q1, Q3)	k. A.	k. A.
a: Es lagen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor. 91,8 % (Sipuleucel-T) und 92,2 % (Scheinbehandlung) der Patienten haben alle 3 Infusionen erhalten. b: Die Angaben beziehen sich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die anderen Endpunkte lagen keine Angaben vor. c: Es lagen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor. 93,9 % (Sipuleucel-T) und 95,6 % (Scheinbehandlung) der Patienten haben alle 3 Infusionen erhalten d: Es lagen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor. 84,6 % (Sipuleucel-T) und 81,8 % (Scheinbehandlung) der Patienten haben alle 3 Infusionen erhalten (eigene Berechnung). ADT: Androgenentzugstherapie; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Zur medianen Behandlungsdauer gab es in keiner der 3 Studien Angaben. In beiden Studienarmen der 3 Studien war die Behandlungsdauer aber mit 3 Infusionen im Abstand von circa 2 Wochen vorgegeben. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass in allen 3 Studien der Anteil der Patienten, die alle 3 Infusionen erhalten haben, jeweils vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen war. Es daher nicht davon auszugehen, dass relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich der Behandlungsdauer bestehen.

Zu den tatsächlichen Beobachtungsdauern in den Studien D9901 und D9902A und etwaigen Unterschieden zwischen den Studienarmen gab es keine Angaben. In der IMPACT-Studie waren diese für den Endpunkt Gesamtüberleben mit 20,6 und 19,3 Monaten vergleichbar. Für die anderen Endpunkte lagen keine Angaben vor.

Unterschiede in der Beobachtungsdauer können bei der Erfassung von unerwünschten Ereignissen bei der Betrachtung der rohen Anteile der Patienten mit Ereignis zu einer Verzerrung zuungunsten des Armes mit der längeren Beobachtungsdauer führen. Für die vorliegenden Studien wird insgesamt nicht von einem relevanten Einfluss unterschiedlicher

Beobachtungsdauern auf die Ergebnisse ausgegangen. Dies ist wie folgt begründet: In der IMPACT-Studie wurden alle UE bis zur Krankheitsprogression erfasst. Anschließend wurden nur noch diejenigen Ereignisse dokumentiert, die nach Meinung des Prüfarztes mit der ursprünglich zugewiesenen Behandlung in Zusammenhang standen, sowie sämtliche zerebrovaskuläre Ereignisse. Auch in den Studien D9901 und D9902A wurden ab einem bestimmten Zeitpunkt nur noch die behandlungsbedingten UE erfasst. Aus den Studienunterlagen geht dabei nicht eindeutig hervor, ob das nach der Krankheitsprogression oder nach der 16. Behandlungswoche der Fall war.

Für alle 3 Studien ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass die Krankheitsprogression in beiden Studienarmen nach in etwa der gleichen Zeit auftrat (Mediane, Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung: 14,6 Wochen vs. 14,4 Wochen [IMPACT]; 11,7 Wochen vs. 10,0 Wochen [D9901]; 10,9 Wochen vs. 9,9 Wochen [D9902A]). Daher ist für die UE-Endpunkte nicht von einer unterschiedlichen Beobachtungsdauer zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen auszugehen. In den Studien D9901 und D9902A trafe dies auch zu, wenn der Zeitpunkt, ab dem nur noch behandlungsbedingte UE erfasst wurden, die 16. Behandlungswoche war, da dann die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen genau gleich gewesen wäre.

Es ist zu vermuten, dass der Anteil der UE, die nach Progression, bzw. nach Woche 16 erfasst wurden, vergleichsweise gering ist und dass die meisten UE auf akute behandlungsbedingte Ereignisse zurückzuführen waren (siehe 2.7.2.4.1), sodass insgesamt nicht von einem relevanten Einfluss unterschiedlicher Beobachtungsdauern auf die Ergebnisse zu UE-Endpunkten ausgegangen wird.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMPACT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

ADT: Androgenentzugstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Therapieabbrüche aufgrund von UE
  - Fieber
  - Kopfschmerz
  - Schüttelfrost

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). So wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Gesamtrate der UE zwar ergänzend dargestellt, aber nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Zusätzlich werden spezifische Nebenwirkungen betrachtet, die auf Basis ihrer Häufigkeit und auffälliger Unterschiede zwischen den Studienarmen ausgewählt wurden.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Fieber	Kopfschmerz	Schüttelfrost
IMPACT	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D9901	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja
D9902A	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja
<p>a: Keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2.  b: Endpunkt wurde nicht erhoben  c: Nach Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers wurde dieser Endpunkt nicht systematisch erhoben. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;  RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>									

Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben (keine verwertbaren Daten) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (nicht erhoben) waren für alle ausgewählten Endpunkte in mindestens einer Studie Daten verfügbar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben war dabei aufgrund des hohen Anteils der Patienten, die von der Kontrollbehandlung auf die Intervention gewechselt sind, keine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse möglich.

#### 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Fieber	Kopfschmerz	Schüttelfrost
IMPACT	N	- <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	-	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>
D9901	N	- <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	-	H <sup>b</sup>	-	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>
D9902A	N	- <sup>a</sup>	H <sup>b</sup>	-	H <sup>b</sup>	-	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>	H <sup>b</sup>

a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2.  
b: Entblindung des Patienten und des behandelnden Arztes zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression. Außerdem bedeutsame Unterschiede hinsichtlich der darauffolgenden Behandlungen: Zeitlich unterschiedlicher Beginn einer Therapie mit Docetaxel (Mediane IMPACT-Studie: 7,2 Monate (Intervention) vs. 9,6 Monate (Kontrolle); k. A. für D9901 und D9902A) und hoher Anteil von Patienten im Scheinbehandlungsarm, die nach Progression die Interventionstherapie erhalten haben (IMPACT-Studie: 63,7 %; Studie D9901: 75,6 %; Studie D9902A: 66,7 %).  
ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; k. A.: keine Angaben; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ;UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte als hoch eingestuft, für den Endpunkt Gesamtüberleben in so bedeutsamem Ausmaß, dass die Ergebnisse als nicht verwertbar angesehen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist das maßgeblich auf die Möglichkeiten der Patienten im Kontrollarm zurückzuführen, nach bestätigter Progression von der Kontrollbehandlung auf die Intervention zu wechseln. Während die Patienten im Sipuleucel-T-Arm auf eine weitere Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes wechselten, haben die Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe aller 3 Studien nach Progression zum großen Teil (ca. 67 %) eine Behandlung mit Sipuleucel-T begonnen. Im Sipuleucel-T-Arm bestand die weitere Behandlung bei einem großen Teil der Patienten aus Docetaxel, das nachweislich einen Effekt auf das Gesamtüberleben besitzt. Da der Einsatz von Docetaxel in der Kontrollgruppe im Median (vermutlich) später erfolgte als in der Interventionsgruppe (2,4 Monate später in der IMPACT-Studie, keine Angaben für die Studien D9901, D9902A), wurde diesen Patienten eine wirksame Therapie also länger vorenthalten. Dies kann unter der Annahme, dass Sipuleucel-T keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hat, eine relevante Benachteiligung der Kontrollgruppe bewirken (Unterschied der medianen Überlebenszeiten in der Studie

IMPACT 4,1 Monate). Es ist nicht auszuschließen, dass der in den Studien beobachtete Effekt im Gesamtüberleben allein darauf zurückzuführen ist. Die Unsicherheit dieser Ergebnisse ist insgesamt so groß, dass diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen beruht das hohe Verzerrungspotenzial maßgeblich auf der Entblindung der Patienten und des behandelnden Arztes, die bei Eintritt der Progression möglich war. Da der Endpunkt auch nach Progression weiterbeobachtet wurde, sind die Ereignisse zu diesem Endpunkt zumindest zum Teil in einer nicht verblindeten Studiensituation erhoben worden. Hinzu kommt auch hier der hohe Anteil von Patienten in der Kontrollgruppe, die auf die Intervention gewechselt sind.

Für die Endpunkte zu UE ist die Anzahl jeglicher unter den Behandlungen aufgetretener unerwünschter Ereignisse relevant („treatment emergent“). In den 3 Studien sind UE vollständig jedoch nur bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression (IMPACT-Studie) bzw. bis zur 16. Beobachtungswoche oder Krankheitsprogression (unklare Angaben für die Studien D9901 und D9902A) erhoben worden. Später auftretende Ereignisse wurden nur erfasst, wenn sie nach Einschätzung des entblindeten Prüfarztes auf die Behandlung zurückgeführt werden konnten („treatment related“). Für alle 3 Studien liegen jedoch nur zusammenfassende Auswertungen zu allen UE vor, also inklusive der behandlungsbezogenen UE. Der Einfluss dieser Ereignisse auf das Ergebnis zu den einzelnen betrachteten Endpunkten zu UE ist unklar. Außerdem bleibt unklar, ob Ereignisse berücksichtigt wurden, die im Kontrollarm nach einem ggf. erfolgten Wechsel zu Sipuleucel-T auftraten. Aus diesen Gründen weisen die Ergebnisse zu allen Endpunkten zu UE ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte weicht von der Einstufung des pU ab, der für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial ableitet.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Sipuleucel-T und abwartendem Vorgehen bei Patienten mit metastasierendem (nicht viszeral) kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Abbildungen der Meta-Analysen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 12: Ergebnisse (Zeitanalysen) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Endpunkt Studie Zeitpunkt	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T +ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
Gesamtüberleben						
IMPACT					keine verwertbaren Daten	
D9901					keine verwertbaren Daten	
D9902A					keine verwertbaren Daten	
Gesamt					entfällt	
<b>Morbidität</b>						
Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen						
IMPACT	135	4,3 [2,8; 5,5]	68	4,0 [2,5; 5,4]	0,80 [0,56; 1,15]	0,227
D9901	82	n. b. [6,3; n. b.]	45	5,5 [3,0; 11,9]	0,68 [0,37; 1,25]	0,210
D9902A	65	7,2 [2,7; 17,4]	33	7,8 [5,9; n. b.]	1,39 [0,65; 2,97]	0,390 <sup>a</sup>
Gesamt					0,84 [0,62; 1,15]	0,280 <sup>b</sup>
a: geringfügig widersprüchliche Angaben zum Studienbericht						
b: eigene Berechnung aus Meta-Analyse.						
ADT: Androgenentzugstherapie; HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Endpunkt Studie	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
<b>Nebenwirkungen</b>					
UE					
IMPACT	338	334 (98,8)	168	162 (96,4)	
D9901	82	82 (100,0)	45	44 (97,8)	
D9902A	65	63 (96,9)	31	29 (93,5)	
SUE					
IMPACT	338	82 (24,3)	168	40 (23,8)	1,02 [0,73; 1,42]; > 0,999
D9901	82	22 (26,8)	45	8 (17,8)	1,51 [0,73; 3,11]; 0,282
D9902A	65	13 (20,0)	31	9 (29,0)	0,69 [0,33; 1,44]; 0,436
Gesamt					1,02 [0,75; 1,39]; 0,895 <sup>a</sup>
Abbruch wegen UE					
IMPACT	338	5 (1,5)	168	1 (0,6)	2,49 [0,29; 21,10]; 0,447 <sup>b</sup>
D9901		k. A.		k. A.	k. A.
D9902A		k. A.		k. A.	k. A.
Gesamt					k. A.
schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )					
IMPACT	338	107 (31,7)	168	59 (35,1)	0,9 [0,7; 1,17] <sup>c</sup> ; k. A.
D9901 <sup>d</sup>	82	27 (32,9)	45	12 (26,7)	1,23 [0,70; 2,19]; 0,548
D9902A <sup>d</sup>	65	21 (32,3)	31	9 (29,0)	1,11 [0,58; 2,14]; 0,817
Gesamt					0,97 [0,77; 1,22]; 0,773 <sup>a</sup>
Fieber					
IMPACT	338	99 (29,3)	168	23 (13,7)	2,14 [1,41; 3,24] <sup>c</sup> ; < 0,001 <sup>b</sup>
D9901	82	28 (34,1)	45	2 (4,4)	7,68 [1,92; 30,77] <sup>c</sup> ; < 0,001
D9902A	65	19 (29,2)	31	3 (9,7)	3,02 [0,97; 9,44] <sup>c</sup> ; 0,035
Gesamt					Heterogenität <sup>a</sup> : Q = 3,29; df = 2; p = 0,193; I <sup>2</sup> = 39,1 %
Kopfschmerz					
IMPACT	338	54 (16,0)	168	8 (4,8)	3,36 [1,63; 6,89] <sup>c</sup> ; k. A.
D9901	82	14 (17,1)	45	2 (4,4)	3,84 [0,91; 16,15] <sup>c</sup> ; 0,050
D9902A	65	14 (21,5)	31	3 (9,7)	2,23 [0,69; 7,18] <sup>c</sup> ; k. A.
Gesamt					3,12 <sup>a</sup> [1,77; 5,47]; < 0,001 <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Endpunkt Studie	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Schüttelfrost					
IMPACT	338	183 (54,1)	168	21 (12,5)	4,33 [2,87; 6,54] <sup>c</sup> ; k. A.
D9901	82	51 (62,2)	45	4 (8,9)	7,00 [2,70; 18,10] <sup>c</sup> ; < 0,001
D9902A	65	34 (52,3)	31	2 (6,5)	8,11 [2,08; 31,60] <sup>c</sup> ; < 0,001
Gesamt					4,86 <sup>a</sup> [3,38; 7,00]; < 0,001 <sup>a</sup>

a: eigene Berechnung aus Meta-Analyse

b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [4])

c: eigene Berechnung, asymptotisch

d: Im Dossier wird dieser Endpunkt als „Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich), klassifiziert nach Version 2.0 des NCI CTCAE.“ operationalisiert. Die dort dargestellten Daten entsprechen den Angaben aus dem Studienbericht zu Patienten mit einem UE des Schweregrades 3–5.

e: eigene Berechnung, asymptotisch; Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2). Es ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus den vorliegenden Daten einen Beleg für einen Zusatznutzen von Sipuleucel-T ableitet.

## Morbidität

### *Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen*

Für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen lagen in den 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A ausschließlich Daten für asymptomatische Patienten vor. Für die IMPACT-Studie gingen dabei die Daten nur derjenigen Patienten in die Analyse ein, die vor Amendment 7 in die Studie eingeschlossen worden waren. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Es wurden in keiner der 3 Studien Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

### ***Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien IMPACT, D9901 und D9902A kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist daher für den Endpunkt nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

### ***Abbruch wegen UE***

Ergebnisse zu Abbrüchen wegen UE liegen nur für die IMPACT-Studie vor. In den beiden anderen Studien wurden Abbrüche wegen UE nach Angaben des pU nicht systematisch erhoben. Es zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist daher für den Endpunkt nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

### ***Fieber***

Für den Endpunkt Fieber zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität. In allen 3 Einzelstudien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Sipuleucel-T, somit zeigten sich insgesamt deutlich gleichgerichtete Effekte. Für alle 3 Studien lag ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Der pU stellt den Endpunkt im Dossier nicht dar.

### ***Kopfschmerz***

In der Meta-Analyse der Studien IMPACT, D9901 und D9902A zeigte sich für den Endpunkt Kopfschmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sipuleucel-T. Für alle 3 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus lässt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ableiten. Der pU stellt diesen Endpunkt im Dossier nicht dar.

### ***Schüttelfrost***

In der Meta-Analyse der Studien IMPACT, D9901 und D9902A zeigte sich für den Endpunkt Schüttelfrost ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sipuleucel-T. Für alle 3 Studien lag ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus lässt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ableiten. Der pU stellt diesen Endpunkt im Dossier nicht dar.

## **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppen zu den Merkmalen Alter ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median), Ethnie (Kaukasisch vs. Afro-Amerikanisch vs. Andere; Nicht-kaukasisch vs. Kaukasisch), Lokalisierung der Krankheit (Knochen und Weichteilgewebe vs. nur Knochen oder nur Weichteilgewebe) und Anzahl der Knochenmetastasen (0–5 vs. 6–10 vs.  $>$  10) betrachtet.

Bis auf den Trennpunkt des Merkmals Alter nach Medianen waren alle betrachteten Subgruppenmerkmale und Trennpunkte präspezifiziert. Das mediane Alter lag je nach Studie bei 71 bis 73 Jahren und liefert daher einen sinnvolleren Trennpunkt als die präspezifizierte Unterteilung  $>$  65 und  $<$  65 Jahre, besonders im Hinblick darauf, dass das metastasierende kastrationsresistente Prostatakarzinom häufig erst im fortgeschrittenen Alter auftritt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen in den 3 Studien insgesamt keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2). Daher wurden die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen sowie für die Endpunkte des Komplexes Nebenwirkungen lagen lediglich nur Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median) vor.

Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ( $p \leq 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Die Interaktionstests wurden sofern möglich für den Gesamtstudienpool durchgeführt. Es ergab sich für kein Subgruppenmerkmal ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Merkmal. Für den Endpunkt Abbrüche wegen UE lagen verwertbare Daten lediglich für eine Studie (IMPACT) vor. Auch für diesen Endpunkt zeigte sich kein Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Merkmal.

## **2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen keinen Beleg für einen Zusatznutzen und für die Endpunkte Kopfschmerz, Schüttelfrost und Fieber einen Hinweis auf einen größeren Schaden. Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sipuleucel-T + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt	Sipuleucel-T vs. abwartendes Vorgehen Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Daten	
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen <sup>c</sup>	4,3–7,2 vs. 4,0–7,8 Monate <sup>d,e</sup> HR: 0,84 [0,62; 1,15] p = 0,280 <sup>f</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkt nicht erhoben		
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	20,0–26,8 % vs. 17,8–29,0 % <sup>d</sup> RR: 1,02 [0,75; 1,39] p = 0,895 <sup>f</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	31,7–32,9 % vs. 26,7–35,1 % <sup>d</sup> RR: 0,97 [0,77; 1,22] p = 0,773 <sup>f</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE <sup>g</sup>	1,5 vs. 0,6 % RR: 2,49 [0,29; 21,10] p = 0,447 <sup>h</sup>	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Fieber	29,2–34,1 % vs. 4,4–13,7 % <sup>d</sup> Heterogenität, deutlich gleichgerichtete Effekte Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen größerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Kopfschmerz	16,0–21,5 % vs. 4,4–9,7 % <sup>d</sup> RR: 3,12 [1,77; 5,47] <sup>f</sup> RR: 0,32 [0,18; 0,56] <sup>i</sup> p < 0,001 <sup>f</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≤ 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schüttelfrost	52,3–62,2 % vs. 6,5–12,5 % <sup>d</sup> RR: 4,86 [3,38; 7,00] <sup>f</sup> RR: 0,21 [0,14; 0,30] <sup>i</sup> p < 0,001 <sup>f</sup> Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> ≤ 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sipuleucel-T + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (Fortsetzung)

<p>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<sub>o</sub>)  c: Für diesen Endpunkt liegen nur Informationen für asymptomatische Patienten vor. Für minimal symptomatische Patienten können zu diesem Endpunkt daher keine Aussagen getroffen werden.  d: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. Quantile der Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien  e: Für den Interventionsarm in Studie D9901 war der Wert nicht berechenbar.  f: eigene Berechnung aus Meta-Analyse  g: Angaben nur für die IMPACT-Studie vorhanden  h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [4])  i: eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen  ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko;  SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen

Positive Effekte	Negative Effekte
–	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Kopfschmerz)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Schüttelfrost)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Fieber)

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleiben für Sipuleucel-T in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich negative Effekte. Die negativen Effekte bestehen aus einem Hinweis auf einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich (Kopfschmerz, Schüttelfrost), und einem Hinweis auf einen größeren Schaden, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist (Fieber).

Diese ausschließlich negativen Effekte führen in der Gesamtabwägung nicht zu einem geringeren Nutzen von Sipuleucel-T. Das Fehlen verwertbarer und aussagekräftiger Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben führt vielmehr insgesamt zu einer so hohen

Unsicherheit, dass eine abschließende Abwägung der Ergebnisse zum Zusatznutzen nicht möglich ist.

Zusammenfassend ist damit ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, nicht belegt.

Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der keine spezifischen UE betrachtet, und basierend auf den Daten zum Gesamtüberleben einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</b></li> <li>oder gegebenenfalls</li> <li>▪ die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)</li> <li>oder</li> <li>▪ Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

### IMPACT

Dendreon. Provenge (sipuleucel-T) active cellular immunotherapy treatment of metastatic prostate cancer after failing hormone therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2010 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00065442>.

Dendreon. Provenge (sipuleucel-T) active cellular immunotherapy treatment of metastatic prostate cancer after failing hormone therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2010 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00065442>.

Dendreon. A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of immunotherapy with autologous antigen presenting cells loaded with PA2024 (Provenge, sipuleucel-T, APC8015) in men with metastatic androgen independent prostatic adenocarcinoma: study D9902B; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Dendreon. A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of immunotherapy with autologous antigen presenting cells loaded with PA2024 (Provenge, sipuleucel-T, APC8015) in men with metastatic androgen independent prostatic adenocarcinoma: study D9902B; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2011.

Dendreon. SAS output: German submission [unveröffentlicht]. 2014.

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5): 411-422.

Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB, Sims R, Frohlich MW, Kantoff PW. Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. *Urology* 2013; 81(6): 1297-1302.

### D9901

Dendreon. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer: study D9901; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Dendreon. Vaccine therapy in treating patients with metastatic prostate cancer that has not responded to hormone therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2010 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005947>.

Dendreon. Vaccine therapy in treating patients with metastatic prostate cancer that has not responded to hormone therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2010 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00005947>.

Dendreon. SAS output: German submission [unveröffentlicht]. 2014.

Lee D. Autologous dendritic cells pulsed with prostatic acid phosphatase (APC8015) for patients with hormone-refractory prostate cancer with a Gleason score  $\leq 7$ . Clin Prostate Cancer 2003; 2(2): 81-83.

Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH 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 2006; 24(19): 3089-3094.

#### **D9902A**

Dendreon. Immunotherapy with APC8015 (sipuleucel-T, provenge) for asymptomatic, metastatic, hormone-refractory prostate cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133704>.

Dendreon. Immunotherapy with APC8015 (sipuleucel-T, provenge) for asymptomatic, metastatic, hormone-refractory prostate cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01133704>.

Dendreon. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer: study D9902A; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Dendreon. SAS output: German submission [unveröffentlicht]. 2014.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

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

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für die vorliegende Indikation folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- das 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.

Der pU benennt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zVT und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Der pU folgt auch der Konkretisierung des G-BA, dass unter der konventionellen Androgenentzugstherapie die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten zu verstehen ist. Dem wird gefolgt.

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

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ohne Vorgabe einer Mindestdauer erfolgen. Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU dabei Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird weitgehend gefolgt. Die Abweichung betrifft die genannten Endpunktkategorien. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

##### ***Studiendesign***

In Abschnitt 4.2.5.1 des Dossiers gibt der pU an die eingeschlossenen Studien gemäß CONSORT-Statement (Punkte 2b bis 14, einschließlich Flow-Chart) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

##### ***Patientencharakteristika***

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation. In der vorliegenden Nutzenbewertung sind diejenigen vom pU genannten Patientencharakteristika dargestellt, die für eine Charakterisierung der Patientenpopulationen der Studien ausreichend sind (siehe Tabelle 7).

##### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.2 die in den relevanten Studien erhobenen Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T relevanten Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist zusammen mit resultierenden Konsequenzen für die Nutzenbewertung in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

***Meta-Analysen***

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Das vom pU verwendete statistische Verfahren zur Berechnung von Meta-Analysen mit zufälligen Effekten wird jedoch nicht eindeutig spezifiziert.

***Sensitivitätsanalysen***

In Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 werden als Sensitivitätsanalysen lediglich die in den Studienberichten durchgeführten Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgeführt. Mit diesen wird der Einfluss des Therapiewechsels und von Kovariablen wie der Gabe von Docetaxel auf das Gesamtüberleben untersucht. Die Relevanz einflussreicher Beobachtungen bzw. Studienzentren sowie das Minimierungsverfahren für die Behandlungszuteilung werden außerdem in Robustheitsanalysen bewertet. Es fehlen Begründungen, warum lediglich diese Sensitivitätsanalysen verwendet wurden. Außerdem wird nicht begründet, warum keine Sensitivitätsanalysen übergreifend auf Meta-Ebene durchgeführt werden. Von dem Hinweis abgesehen, dass die jeweiligen Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der einzelnen Studien bestätigen, fehlt eine numerische Darstellung und Bewertung der Ergebnisse, auch im Ergebnisteil des Dossiers (Modul 4 A).

***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird unter den folgenden Einschränkungen gefolgt:

Die Einteilung in Subgruppen erfolgt für die möglichen Effektmodifikatoren Alter und LDH-Level gemäß der Mediane der Verteilungen zu Studienbeginn und für den möglichen Effektmodifikator PSA-Level gemäß der Quartile. Zusätzlich liegt für Alter eine Aufteilung in Gruppen mit  $< 65$  vs.  $\geq 65$  Jahre vor. Für die Meta-Analysen und Interaktionstests, in denen Subgruppen gemäß der Quantile gebildet wurden, ist unklar, ob diese Einteilung entsprechend der studienspezifischen oder der studienübergreifenden Quantile erfolgte. Der erstgenannte Fall kann dazu führen, dass für die Studien kein einheitlicher Cut-off-Wert verwendet wird und die Ergebnisse möglicherweise verzerrt sind. Für das Merkmal Alter ist das mögliche Ausmaß der Verzerrung aber vermutlich gering, da das mediane Alter in den

einzelnen Studienarmen der 3 eingeschlossenen Studien bei 70 bis 73 Jahren lag und damit vergleichbar war.

Die folgenden Subgruppenanalysen legt der pU für alle von ihm betrachteten Endpunkte vor. Aus seiner Sicht sind damit die geforderten Faktoren Alter und Krankheitsschwere abgedeckt.

- Alter ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median)
- PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)
- Baseline LDH ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median)

Diese Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte für jeweils alle 3 Studien ausgeführt, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE. Für diesen Endpunkt waren Subgruppenanalysen lediglich für die Studie IMPACT möglich, da dieser in den Studien D9901 und D9902A nicht systematisch erhoben wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU noch eine Anzahl weiterer Subgruppenanalysen vor, wobei aber nicht jedes Merkmal bzw. nicht jede Operationalisierung in jeder Studie untersucht wurde.

Die vom pU betrachteten Effektmodifikatoren werden hinreichend beschrieben. Teilweise fehlen dabei aber Angaben zu den Gründen für die Wahl der Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Effektmodifikatoren herangezogen:

- Alter ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median)
- Lokalisierung der Krankheit (Knochen und Weichteilgewebe vs. nur Knochen oder nur Weichgewebe)
- Anzahl der Knochenmetastasen (0-5 vs. 6-10 vs.  $>$  10)
- Ethnie (Kaukasisch vs. Afro-Amerikanisch vs. Andere; Nichtkaukasisch vs. Kaukasisch)

Das Merkmal Alter ist aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Es wird der vom pU genannte Trennpunkt nach dem Median der jeweiligen Studienpopulation ( $\leq$  Median vs.  $>$  Median) berücksichtigt. Das Merkmal Geschlecht wurde nicht untersucht, da die Erkrankung ausschließlich Männer betrifft. Darüber hinaus werden die Lokalisierung der Krankheit sowie die Anzahl der Knochenmetastasen als Ausprägung der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums herangezogen. Weiterhin wird die Ethnie betrachtet, um mögliche Unterschiede zu berücksichtigen. Analysen zu Zentrums- oder Ländereffekten legt der pU nicht vor. Er begründet dies damit, dass nur Zentren in den USA und Kanada an den Studien beteiligt und die Fallzahlen pro Zentrum zu niedrig gewesen seien. Dieser Argumentation wird gefolgt. Um dennoch eine Aussage treffen zu können, hat

der pU die einzelnen Zentren zu Clustern zusammengefasst. Da dieser vom pU dargestellte Zentrumseffekt für den deutschen Versorgungskontext als nicht relevant angesehen wird, findet dieser in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung.

### ***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Studienliste des pU**

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### **Suche in Studienregistern**

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Sipuleucel-T identifiziert.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T legt der pU 3 randomisierte kontrollierte Studien (IMPACT, D9901 und D9902A) vor, in denen Sipuleucel-T mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) direkt verglichen wird.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studien wird gefolgt. Einzelne Aspekte zur Studienrelevanz werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1 und Anhang 4-E) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Populationen der für die Nutzenbewertung relevanten 3 Studien (IMPACT, D9902A und A9901) sind weitgehend nachvollziehbar beschrieben.

Eine ausführliche Erläuterung des Studiendesigns sowie der Studienpopulation ist Abschnitt 2.3.2 zu entnehmen. Einzelne Aspekte hierzu werden im Folgenden kommentiert.

#### **Studiendesign**

##### ***Infusionsdauer***

In der IMPACT-Studie erfolgte die Infusion von Sipuleucel-T bzw. die Scheininfusion gemäß den Vorgaben der Zulassung [3] über einen Zeitraum von 60 Minuten. Für die Studien D9902A und D9901 fehlt in Modul 4 A eine Angabe zur Infusionsdauer. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass der Infusionszeitraum in diesen beiden Studien ca. 30 Minuten betragen sollte. Weiterhin ist in der Zulassung die Möglichkeit vorgesehen, die Infusion im Fall akuter Reaktionen zu verlangsamen. Hierzu finden sich zu allen 3 Studien keine Angaben, weder in Modul 4 A noch in den weiteren Unterlagen zu den Studien.

Es ist davon auszugehen, dass sich eine kürzere Infusionsgeschwindigkeit oder die fehlende Möglichkeit einer Verlangsamung der Infusion insbesondere im Auftreten infusionsbedingter Nebenwirkungen niederschlägt. Die Häufigkeit solcher Nebenwirkungen war in den Studien D9901 und D9902A (30-minütige Infusionsdauer) und der IMPACT-Studie (60-minütige Infusionsdauer) jedoch vergleichbar (siehe Anhang D). Auch für weitere patientenrelevante Endpunkte zeigten sich in den Meta-Analysen keine bedeutsam heterogenen Ergebnisse zwischen den Studien, die sich durch unterschiedliche Infusionsgeschwindigkeiten erklären ließen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Infusions-

geschwindigkeit keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hatte. Hinsichtlich der Möglichkeit einer Verlangsamung der Infusion bei akuten Reaktionen wird zudem davon ausgegangen, dass in den Studien entsprechende Maßnahmen im Sinne der Patientensicherheit getroffen wurden.

### ***Scheinbehandlung***

Um die Verblindung der Studien aufrechtzuerhalten, wurden die Patienten der jeweiligen Vergleichsarme ebenfalls einer Leukapherese und einer Infusion mit nicht aktivierten antigenpräsentierenden Zellen (Scheinbehandlung) unterzogen. Dies führt dazu, dass auch im Vergleichsarm (infusionsbedingte) Nebenwirkungen auftreten konnten, die normalerweise unter dem abwartenden Vorgehen nicht zu erwarten wären. In verschiedenen Publikationen wird dieses Vorgehen zum Teil kontrovers diskutiert, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Leukapherese und Re-Infusion auch ohne Aktivierung der Zellen Auswirkungen auf die Studienergebnisse der Patienten haben können [6-9]. Diese würden sich vermutlich hauptsächlich bei der Häufigkeit akuter Nebenwirkungen nach der Leukapherese bzw. der Infusion bemerkbar machen.

Den Angaben im Studienbericht zur IMPACT-Studie ist zu entnehmen, dass Leukapheresebedingte Nebenwirkungen (d. h. UE, die innerhalb eines Tages nach der Leukapherese auftraten) in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen auftraten. Etwa 20 % der Patienten beider Gruppen wies eine Zitrattoxizität auf. Diese Nebenwirkungen wären unter dem abwartenden Vorgehen vermutlich nicht aufgetreten. Der Schaden von Sipuleucel-T ist bezogen auf diese Ereignisse möglicherweise unterschätzt.

Auch nach der Infusion traten innerhalb eines Tages akute Nebenwirkungen in beiden Armen auf. Diese waren im Sipuleucel-T-Arm allerdings deutlich häufiger (siehe Anhang D). Bei den spezifischen infusionsbedingten UE, Schüttelfrost und Kopfscherzen, waren die Effekte zuungunsten von Sipuleucel-T so groß, dass das höchstmögliche Ausmaß in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwer Nebenwirkungen erreicht wurde (siehe Abschnitt 2.5.1). Es wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht von einem relevanten Einfluss der Infusion im Scheinbehandlungsarm auf die Aussage zum Zusatznutzen ausgegangen.

### **Studienpopulationen**

Der pU gibt an, die Bewertung von Sipuleucel-T gemäß der Indikation für eine Chemotherapie-naive Patientenpopulation durchzuführen. Für die IMPACT-Studie weist er dabei darauf hin, dass 18,2 % der eingeschlossenen Patienten bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Da somit mindestens 80 % der Patienten das Einschlusskriterium „Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert“ erfüllen, sieht der pU die IMPACT-Studie – mit Verweis auf das Methodenpapier 4.1 des IQWiG [5] – als relevant an.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass auch in den Studien D9901 und D9902A Patienten mit einer vorherigen Chemotherapie eingeschlossen waren (5,5 % bzw. 10,2 %). Somit entsprachen allerdings auch in diesen Studien mehr als

80 % der Patienten der Zielpopulation. Insgesamt wurden daher für alle 3 Studien die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T herangezogen.

Insgesamt wird der Einschätzung des pU zur Relevanz der vorliegenden Studien gefolgt.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU weist darauf hin, dass die 3 Studien (IMPACT, D9902A und D9901) in Zentren in den USA und Kanada durchgeführt wurden. Der Großteil der Patienten (ca. 90 %) sei aber kaukasischen Ursprungs gewesen. Auch Interaktionstests zum Gesamtüberleben liefern nach Angaben des pU keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten. Aus Sicht des pU liegen somit keine Anhaltspunkte vor, um an einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der 3 Studien auf den deutschen Versorgungsalltag zu zweifeln. Darüber hinaus macht der pU keine weiteren Angaben zur Bewertung der Übertragbarkeit.

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet auch das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte in allen Studien als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind mit einer hohen so Unsicherheit versehen, dass hier keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen:

In allen 3 Studien konnten die Patienten zum Zeitpunkt der Progression entblindet werden und anschließend nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes weiter therapiert werden. Für die Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe war auch eine Folgebehandlung mit Sipuleucel-T möglich („salvage treatment“). Diese Patienten wurden in einer einarmigen Studie (PB-01) weiterbeobachtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die Folgetherapien, die im Anschluss an die Krankheitsprogression folgen konnten, von besonderer Bedeutung: Da die Krankheitsprogression im Vergleich zum Tod früh im Studienverlauf auftrat (mediane Zeit bis zum Eintritt der Progression [in Monaten, Intervention vs. Kontrolle]: 3,4 vs. 3,3 [IMPACT], 2,7 vs. 2,3 [D9901], 2,5 vs. 2,3 [D9902A]), konnten die jeweiligen Weiterbehandlungen einen lang wirksamen und damit bedeutsamen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben. Da sich für die Zeit bis zur Progression keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigten (Hazard Ratios [mit 95 %-Konfidenzintervallen]: 0,94 [0,77; 1,15] [IMPACT]; 1,45 [0,99;

2,11] [D9901]; 1,09 [0,69; 1,70] [D9902A]), ist ein zusätzlicher Einfluss des Progressionszeitpunktes auf die Folgebehandlung zunächst nicht anzunehmen. Die Überlebenszeitanalysen der 3 Studien sind in Anhang B dargestellt.

Ein hoher Anteil von Patienten der Kontrollgruppen wechselte zur Interventionsbehandlung (IMPACT-Studie: 63,7 %; Studie D9901: 75,6 %; Studie D9902A: 66,7 %). Für viele Patienten in beiden Behandlungsgruppen erfolgte außerdem eine Weiterbehandlung mit einer Chemotherapie, insbesondere Docetaxel (IMPACT-Studie: 57,2 % [Intervention] vs. 50,3 % [Kontrolle], D9901: 37,2 % vs. 48,8 %, D9902A: 38,6 % vs. 34,4 %). Für Patienten der Kontrollgruppe, die zur Studienintervention wechselten („salvage treatment“), war es nicht ausgeschlossen, auch mit Docetaxel behandelt zu werden. Es bleibt jedoch unklar, ob für Patienten der Kontrollgruppe bei einem Wechsel zu Sipuleucel-T weitere Vorgaben für eine Docetaxel-Therapie bestanden. Die Protokolle der zugehörigen einarmigen Studien liegen nicht vor. Es ist vielmehr zu vermuten, dass eine Docetaxel-Therapie im Fall eines Wechsels eines Patienten von Scheinbehandlung auf Sipuleucel-T erst im Anschluss an die Studienmedikationsbehandlung erfolgte. In diesem Fall wäre ein zeitlich verzögerter Einsatz einer nachweislich wirksamen Therapie mit Docetaxel [10,11] in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe die Folge.

Ein solcher Unterschied zeigt sich zumindest in der größten Studie IMPACT, in der die erstmalige Gabe von Docetaxel im Interventionsarm im Median nach 7,2, im Kontrollarm nach 9,6 Monaten erfolgte. Dies kann man auch dem Unterschied in der Anzahl der Patienten entnehmen, die Docetaxel als erste Postprogressionstherapie erhalten haben (37,5 % [Sipuleucel-T] vs. 12,9 % [Scheinbehandlung]). Für die beiden anderen Studien liegen entsprechende Angaben nicht vor. Die zeitlich verzögerte Gabe einer wirksamen Chemotherapie kann bedeuten, dass Patienten der Kontrollgruppe eine nützliche Therapie länger vorenthalten wurde und sie damit im Vergleich zur Interventionsgruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens benachteiligt wurden. Dies kann unter der Annahme, dass Sipuleucel-T keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hat, in einer starken Verzerrung zugunsten eines (somit scheinbaren) Effekts für Sipuleucel-T resultieren. Daher ist es für den Endpunkt Gesamtüberleben möglich, dass die beobachteten Unterschiede (Differenzen der Mediane in Monaten: 4,1 [IMPACT], 4,5 [D9901], 3,3 [D9902A]) allein durch die im Kontrollarm zeitlich verzögerte Gabe von Docetaxel entstanden. So steht in der IMPACT-Studie einer Differenz der Mediane von 4,1 Monaten im Gesamtüberleben eine Differenz von 2,4 Monaten hinsichtlich der erstmaligen Gabe von Docetaxel gegenüber.

Weitere Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Docetaxel-Therapie auf das Gesamtüberleben, die aus den Studienunterlagen hervorgehen, können diese Bedenken aus methodischen Gründen nicht ausräumen: Hierzu zählen Überlebenszeitanalysen, in denen Patienten mit Beginn der Docetaxel-Gabe zensiert wurden oder in denen die Docetaxel-Therapie als zeitabhängige Kovariable eingeschlossen wurde (siehe Anhang C, Tabelle 20 und Tabelle 21). Aus diesen Überlegungen werden die Ergebnisse für den

Endpunkt Gesamtüberleben als so unsicher angesehen, dass sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden können.

Auch im Zulassungsverfahren von Sipuleucel-T wurde der Endpunkt Gesamtüberleben kritisch diskutiert [12] und führte zu einem abweichenden Votum eines Teils der Mitglieder des CHMP. Die Mitglieder führten an, dass der beobachtete Effekt im Gesamtüberleben nicht durch Vorteile im progressionsfreien Überleben gestützt werde. In der Hauptstudie (IMPACT) werde Docetaxel in der Interventionsgruppe häufiger eingesetzt als in der Kontrollgruppe. Ein möglicher Effekt von Sipuleucel-T könne nicht ausgeschlossen werden, allerdings sei er aufgrund der Ungleichheiten zwischen den Behandlungsarmen bei den Folgetherapien nicht einschätzbar.

Demgegenüber geht der pU auf die methodischen Probleme der unterschiedlichen Weiterbehandlungen im vorliegenden Dossier mit Ausnahme eines knappen Hinweises auf die Robustheit des Effekts nicht ein.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen kann die Entblindung der Patienten einen verzerrenden Einfluss auf diesen subjektiv zu bewertenden Endpunkt haben. Die Ergebnisse weisen daher ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Weil der Zeitraum zwischen dem Eintritt der Progression und erstmaligen Schmerzen deutlich kleiner ist als der zwischen Progression und Tod (Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten in den Studienarmen mit Scheinbehandlung: 4,0 Monate [IMPACT], 5,5 Monate [D9901], 7,8 Monate [D9902A]) und die erstmalige Docetaxelgabe mit hoher Wahrscheinlichkeit überwiegend erst nach dem Ereignis erfolgte, können diese Ergebnisse jedoch grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ebenso ist für die Ergebnisse zu UE ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen. Zwar wurden UE grundsätzlich nur bis zum Zeitpunkt der Progression bzw. bis zur 16. Behandlungswoche erhoben (IMPACT-Studie: Progression, Studien D9901 und D9902A: unklar, ob bis Progression oder 16. Behandlungswoche). Jedoch wurden UE, die nach diesem jeweiligen Zeitpunkt auftraten, ebenfalls erhoben, wenn sie der dann möglicherweise nicht mehr verblindete Prüfarzt als behandlungsbedingt („treatment related“) interpretierte. Unklar bleibt außerdem, ob behandlungsbedingte UE zu erfassen waren, wenn sie im Kontrollarm nach einer zusätzlichen Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. Da gemäß den Angaben in den Studienunterlagen vermutlich die meisten Ereignisse in zeitlicher Nähe zu einer der Infusionen beobachtet wurden, sind die möglichen verzerrenden Einflüsse während des Zeitraums nach Progression bzw. Woche 16 jedoch nicht so stark, dass die Ergebnisse von der Bewertung ausgeschlossen werden müssten.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

## **Berücksichtigte Endpunkte**

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. In den Studien D9901 und D9902A war dieser definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum präspezifizierten Zensurdatum von 36 Monaten. In der IMPACT-Studie war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod. In dieser Studie erfolgte die Auswertung zu 2 Datenschnitten. Für diesen Endpunkt lagen in den 3 Studien keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2). Daher erfolgt keine weitere Kommentierung.

### ***Morbidität***

- Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen: eingeschlossen

Die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen wurde als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen und war in allen 3 Studien definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen. Zur Erhebung des Endpunkts füllten die Patienten wöchentlich bis 4 Wochen nach Krankheitsprogression (Studien D9901 und D9902A) beziehungsweise bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen (IMPACT-Studie) Protokolle aus, in denen die Schmerzstelle, die Analgetika-Einnahme sowie die Intensität des Schmerzes erfasst wurden. Die Schmerzintensität mussten die Patienten basierend auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz) angeben. Der Zeitpunkt des ersten Auftretens des krankheitsbezogenen Ereignisses wurde in allen 3 Studien von verblindeten Gutachtern auf Grundlage der von den Patienten ausgefüllten Protokolle bestimmt.

Krankheitsbedingter Schmerz war definiert als Schmerz mit der Qualität und Konsistenz von krebserkranktem Schmerz, der nach Einschluss in die Studie auftrat. Die Schmerzstelle musste in allen 3 Studien (radiografisch nachgewiesen) mit einer von der Erkrankung betroffenen Stelle korrelieren. In der IMPACT-Studie wurde ein Ereignis als krankheitsbedingter Schmerz erfasst, wenn dieser an einer neuen Stelle auftrat und eine Intensität von  $\geq 2$  Punkten hatte oder wenn die Intensität eines bestehenden Schmerzes seit dem Screening um mindestens 2 Punkte angestiegen war. In den Studien D9902A und D9901 musste es sich um einen nicht gewöhnlichen Schmerz handeln oder um Schmerz, dessen Intensität seit Studienbeginn um mindestens 3 Punkte angestiegen war. Als gewöhnlicher Schmerz galten beispielsweise leichte Kopfschmerzen, Zahnschmerzen oder Schmerzen durch Arthritis.

Mit Amendment 7 wurde die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen als Endpunkt aus dem Studienprotokoll der IMPACT-Studie gestrichen und nicht weiter erhoben. Bis zu dieser Änderung waren ausschließlich asymptomatische Patienten in die Studie aufgenommen worden. Da in die beiden anderen Studien (D9901, D9902A) ausschließlich asymptomatische Patienten eingeschlossen, liegen für diesen Endpunkt nur Information für diese Population vor. Für minimal symptomatische Patienten können zu diesem Endpunkt daher keine Aussagen getroffen werden.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Es wurden keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ): eingeschlossen

In Modul 4 A des Dossiers führt der pU die schweren UE mit CTCAE-Grad 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich) auf, klassifiziert nach Version 2.0 (D9902A und D9901) beziehungsweise Version 3.0 (IMPACT) des NCI-CTCAE. Abweichend hiervon wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung auch Ereignisse des Grades 5 (Tod durch UE) eingeschlossen um diesen Endpunkt vollständig abzubilden.

- SUE: eingeschlossen
- Therapieabbrüche aufgrund von UE: eingeschlossen

Dieser Endpunkt wurde zwar in allen 3 Studien erhoben, aber nur in der IMPACT-Studie ausgewertet, da er laut Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers in den anderen beiden Studien unsystematisch erfasst wurde.

In Anhang D sind die am häufigsten aufgetretenen UE, SUE, UE mit CTCAE-Grad 3–5 und UE, die  $\leq 1$  Tag nach Leukapherese beziehungsweise Infusion auftraten, dargestellt.

### **Zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte**

#### ***Nebenwirkungen***

Zusätzlich wurden die folgenden UE von speziellem Interesse anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Fieber

- Kopfschmerz
- Schüttelfrost

Alle 3 Endpunkte wurden auf Basis der jeweiligen einzelnen Preferred Terms nach MedDRA in die Bewertung aufgenommen.

### **Kommentare zu Ergebnissen**

#### ***IMPACT-Studie***

Die Primäranalyse der IMPACT-Studie war nach circa 304 Todesfällen geplant und wurde am 18.01.2009 durchgeführt (erster Datenschnitt). Zu diesem Zeitpunkt waren 331 Todesfälle erfasst worden. Eine weitere Analyse erfolgte zum Studienende am 30.04.2009 (zweiter Datenschnitt). Diese erfolgte jedoch ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zwischen diesen beiden Datenschnitten waren 18 weitere Todesfälle erfasst worden. Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt dar.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen in den 3 Studien keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2). Daher erfolgt keine weitere Kommentierung der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Für die UE-Endpunkte beruhen die Ergebnisse auf den Daten des 1. Datenschnitts. Für den 2. Datenschnitt liegen keine Auswertungen vor.

#### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Wie in Abschnitt 2.7.2.2 erläutert, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Merkmale Alter, Ethnie, Lokalisierung der Krankheit und Anzahl der Knochenmetastasen betrachtet. In Modul 4 A stellt der pU nur zu dem Merkmal Alter Subgruppenanalysen für alle Endpunkte dar, während für die 3 anderen Merkmale ausschließlich Ergebnisse für das Gesamtüberleben präsentiert werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen in den 3 Studien insgesamt keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2 und 2.7.2.4.2). Entsprechend werden auch die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zu diesem Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Daher erfolgt keine weitere Kommentierung der vom pU präsentierten Subgruppenanalysen.

Für die weiteren Endpunkte ergab der Interaktionstest keinen Hinweis oder Beleg für eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem Merkmal Alter.

Insgesamt lagen somit für die vorliegende Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Subgruppenanalysen vor.

### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T herangezogen.

### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T herangezogen.

### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T herangezogen.

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen anhand der 3 Zulassungsstudien IMPACT, D9902A und D9901 als hoch. Er verweist dazu unter anderem auf das robuste Studiendesign, die Durchführung von ITT-Analysen, das niedrige Verzerrungspotenzial (Studien- und Endpunktebene) sowie das Vorliegen begründeter, klinisch valider und patientenrelevanter Endpunkte. Zudem sei durch die Meta-Analysen dreier randomisierter, kontrollierter Studien (entsprechend Evidenzstufe 1b) die höchste Evidenzstufe 1a erreicht. Da die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung als hoch einzustufen ist, sind diese aus Sicht des pU geeignet, einen Beleg abzuleiten.

Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt. Eine Abweichung besteht vor allem hinsichtlich des Verzerrungspotenzials. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial für die 3 Studien ebenfalls als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial hingegen hoch eingestuft. Eine eingehende Begründung ist dem Abschnitt 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Sipuleucel-T zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Da der pU für die schweren und schwerwiegenden Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Interventions- und Vergleichsarm sieht, ist die Einschätzung des Ausmaßes eines Schadens in der Abwägungsentscheidung für die Gesamtaussage des Zusatznutzens aus seiner Sicht nicht relevant.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich hinsichtlich der Schadensendpunkte Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). So ergibt sich aus den abweichend vom pU betrachteten spezifischen Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen beträchtlichen (Kopfschmerz und Schüttelfrost) beziehungsweise ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Schaden (Fieber).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen in den 3 Studien insgesamt keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.2.4.2). Für diesen Endpunkt ergibt sich daher abweichend vom pU kein Beleg für einen Zusatznutzen.

Eine detaillierte Bewertung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T herangezogen.

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

Der pU legt dar, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorlagen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stellt der pU im Dossier dar.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

### **3 Kosten der Therapie**

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das metastasierende, kastrationsresistente Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Zulassung als männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [3].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU führt aus, dass für Patienten mit mCRPC neben dem abwartenden Vorgehen, bei dem erst nach symptomatischer Progression palliativ behandelt wird, nur eine Therapiemöglichkeit (Abirateronacetat) zur Verfügung steht.

##### **3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation zieht der pU den Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) heran [13]. Dieser weist eine Spanne von 15 000 bis 28 800 GKV-Patienten im Jahr 2013 aus.

Aus Daten des Robert Koch-Instituts ermittelt der pU eine jährliche Steigerung der prostatakarzinombedingten Sterbefälle um 1,2 % [14]. Ausgehend von dieser Steigerung errechnet er für das Jahr 2014 eine Spanne von 15 179 bis 29 144 (Mittelwert 22 162) Patienten mit mCRPC. Zudem geht er von einem GKV-Anteil von 89 % aus. Damit ergeben sich 13 510 bis 25 938 GKV-Versicherte in der Zielpopulation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Bei der Vorgehensweise des pU zur Herleitung der Größe der Zielpopulation sollte beachtet werden, dass die vom pU ermittelte Steigerung der prostatakarzinombedingten Sterbefälle (1,2 % p. a.) auf der Annahme beruht, dass sich alle Patienten, die an einem Prostatakarzinom sterben, zuvor im Stadium eines metastasierenden und kastrationsresistenten Prostatakarzinoms befanden.

Der vom pU zitierte Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) weist bereits die GKV-Versicherten in der Zielpopulation aus. Somit führt die erneute Berechnung des GKV-Anteils zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Zudem schließt das Indikationsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Patienten mit viszeraler Metastasierung aus, hingegen umfasst das Indikationsgebiet von Abirateronacetat auch diese Patienten, wodurch es zu einer Überschätzung der Zielpopulation kommt. Der Anteil der Patienten mit mCRPC, die eine viszerale Metastasierung haben, wird aus klinischen Studien auf 16 % bis 23 % geschätzt [15-17]. Schließt man unter Zugrundelegung des vom pU herangezogenen Anstiegs der Sterbefälle nur Patienten ohne viszerale Metastasierung ein, ergibt sich eine GKV-Zielpopulation zwischen 11 690 und 24 480 Patienten im Jahr 2014.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der GKV-Patienten in Zukunft um 1,2 % per annum steigt. Dabei stützt er sich auf eine entsprechende Zunahme der zukünftigen Prostatakarzinom-bedingten Sterbefälle.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt die Behandlungsdauern korrekt entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen und der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels an.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU gibt den Verbrauch korrekt entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen und der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels an.

#### **3.2.3 Kosten**

Der pU gibt die jährlichen Kosten für das zu bewertende Arzneimittel mit 83 990 € pro Patient an und beruft sich dabei auf interne Informationen. Dies kann nicht nachvollzogen werden, da das zu bewertende Arzneimittel zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet ist.

Die Kosten der übrigen Präparate gibt der pU korrekt gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 15.10.2014 an.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel gibt der pU Kosten für eine Grund- und Zusatzpauschale in Höhe von insgesamt circa 100 € an. Diese stellen jedoch keinen regelhaften Unterschied zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und sind somit nicht zu beachten.

Die unter der Therapie von Abirateronacetat notwendigen Kontrollen der Transaminasen, des Blutdrucks, der Flüssigkeitsretention sowie des Kaliums beachtet der pU nicht.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt Jahrestherapiekosten pro Patient von 85 866 € bis 86 146 € für das zu bewertende Arzneimittel an.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation gibt er Jahrestherapiekosten pro Patient von 1588 € (Leuprorelin) bis 6769 € (Buserelin, Abarelix) an.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) gibt er Jahrestherapiekosten pro Patient von 2143 € (Flutamid, Leuprorelin) bis 2628 € (Bicalutamid, Buserelin) an.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation gibt er Jahrestherapiekosten pro Patient von 51 425 € (Abirateronacetat, Prednisolon, Leuprorelin) bis 51 720 € (Abirateronacetat, Prednison, Buserelin) an.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation sollte als Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonist Degarelix statt Abarelix berücksichtigen, da Abarelix seit dem 01.06.2014 außer Vertriebs ist. Dadurch beträgt die obere Spanne dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie 4283 €

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt den Versorgungsanteil auf 14,5 % und begründet dies mit der unterschiedlichen Therapieeignung der Patienten.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU schließt fälschlicherweise auch Patienten mit viszeraler Metastasierung in die Zielpopulation ein, obwohl das Indikationsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels diese Subgruppe nicht umfasst. Dadurch kommt es zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Die obere Spanne der Jahrestherapiekosten pro Patient ist beim abwartenden Vorgehen niedriger als vom pU angegeben, da Abarelix seit dem 01.06.2014 außer Vertriebs ist und stattdessen Degarelix berücksichtigt werden sollte.

## **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 Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 und 2.2) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU die Wirkmechanismen von Sipuleucel-T und anderen in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung voneinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

In Abschnitt 2.2. des Dossiers stellt der pU das Anwendungsgebiet und den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus von Sipuleucel-T hinreichend dar. Es liegen keine weiteren Anwendungsgebiete vor.

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

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in diesem Abschnitt sind im Vergleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- oder Gebrauchsinformation bzw. EPAR und Risk-Management-Plan) umfassend. In Abschnitt 3.4.4 (Informationen zum Risk-Management-Plan) fehlen einige Aspekte der im EPAR genannten Maßnahmen zur Risikominimierung. Diese wurden aber in Abschnitt 3.4.1 des Dossiers (Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation) bereits genannt.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sipuleucel-T ist angezeigt für die Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</b> oder gegebenenfalls</li> <li>▪ die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)</li> <li>oder</li> <li>▪ Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Sipuleucel-T	männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	13 510 bis 25 938	Der pU schließt Patienten mit viszeraler Metastasierung ein, obwohl das Indikationsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels diese Subgruppe nicht umfasst. Für das Jahr 2014 ergeben sich 11 690 bis 24 480 <sup>b</sup> GKV-Versicherte in der Zielpopulation.
a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Sipuleucel-T	männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	85 866–86 146	Aus Sicht des Instituts beträgt die obere Spanne der Jahrestherapiekosten pro Patient beim abwartenden Vorgehen 4283 €, da Abarelix seit dem 01.06.2014 außer Vertrieb ist und stattdessen Degarelix berücksichtigt werden sollte.
Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation		1588–6769	
Kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)		2143–2628	
Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgen-deprivation		51 425–51 720	
a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

*„Sipuleucel-T muss unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom hat, verabreicht werden. Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld, in dem Wiederbelebensgeräte jederzeit zur Verfügung stehen, erfolgen.*

*Eine Dosis Sipuleucel-T enthält mindestens 50 x 10<sup>6</sup> autologe CD54+-Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF und suspendiert in 250 ml Ringer-Lactat-Lösung, in einem versiegelten, patientenspezifischen Polyolefin-Beutel.*

*Die empfohlene Behandlung beläuft sich auf 3 Dosen in etwa zweiwöchigen Abständen. Jeder Dosis Sipuleucel-T geht eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Infusionstermin voraus. Vor der ersten Leukapherese sollte ein großes Blutbild (CBC) erstellt werden, wobei die Werte innerhalb der für die lokale Einrichtung akzeptablen Bereiche liegen sollten. Zusätzliche CBC-Tests können entsprechend den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden.*

*Falls bei einem Patienten eine geplante Sipuleucel-T-Infusion aus irgendeinem Grund nicht durchgeführt werden kann, muss der Patient einer zusätzlichen Leukapherese unterzogen werden, wenn die Behandlung weitergeführt werden soll.*

*Um die potenziellen akuten Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost und/oder Fieber zu minimieren, wird empfohlen, die Patienten ungefähr 30 Minuten vor der Verabreichung von Sipuleucel-T oral mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorzubehandeln. Die Paracetamol- und Antihistaminikum-Dosen sollten entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.*

*Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann die Infusion je nach dem Schweregrad der Reaktion unterbrochen oder verlangsamt werden. Eine geeignete medikamentöse Therapie, die aus Paracetamol, intravenösen H1- und/oder H2-Blockern und niedrig dosiertem intravenösem Pethidin bestehen könnte, sollte nach Bedarf verabreicht werden.*

*Gegenanzeigen:*

*Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (Natriumchlorid, Natriumlactat, Kaliumchlorid, Kalziumchlorid).*

*Sipuleucel-T ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.*

*Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:*

- *Sipuleucel-T ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.*
- *Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann, abhängig vom Schweregrad der Reaktion, entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Je nach Bedarf ist eine geeignete medikamentöse Therapie zu verabreichen.*
- *Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.*
- *Die Verabreichung von Sipuleucel-T sollte bei Patienten mit einer aktiven systemischen Infektion verschoben werden, bis diese abgeklungen ist.*
- *Sipuleucel-T sollte bei Patienten mit embolischen und thrombotischen Ereignissen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.*
- *Bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten unter systemischer Immunsuppressionstherapie, ist Sipuleucel-T nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht einzusetzen. Für diese Patienten liegen keine Daten vor.“*

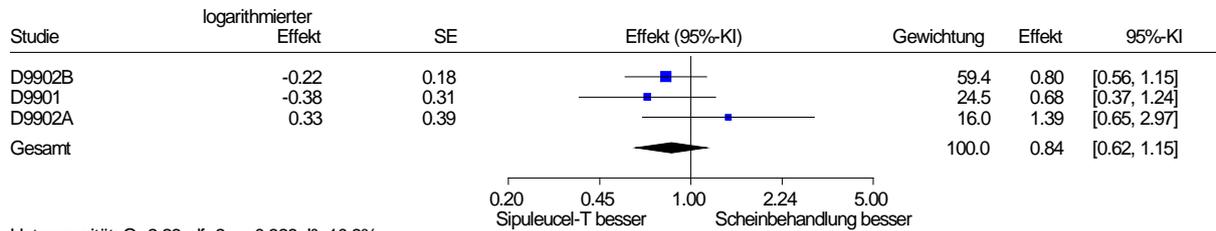
## 6 Literatur

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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 16.10.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO\\_2014-06-19.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf).
3. European Medicines Agency. Provenge: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 03.10.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf).
4. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).
6. Kantoff PW, Higano CS, Small EJ, Whitmore JB, Frohlich MW, Schellhammer PF. Re: interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(14): 1107-1109.
7. Huber ML, Haynes L, Parker C, Iversen P. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(4): 273-279.
8. Gulley JL, Leitman SF, Dahut W, Schlom J. Re: interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(14): 1106.
9. Drake CG. Re: interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(18): 1422.
10. Shelley M, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD005247.
11. Berthold DR, Pond GR, Soban F, De Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(2): 242-245.
12. European Medicines Agency. Provenge: European public assessment report [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 15.12.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002513/WC500151101.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002513/WC500151101.pdf).

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. 04.07.2013 [Zugriff: 14.03.2014]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-neuesAWG\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf).
14. Robert Koch-Institut. Prostatakrebs (Prostatakarzinom) [online]. 13.12.2013 [Zugriff: 15.08.2014]. URL: [http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html).
15. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(32): 5261-5268.
16. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1534-1540.
17. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(15): 1502-1512.

**Anhang A – Abbildungen der Meta-Analysen**

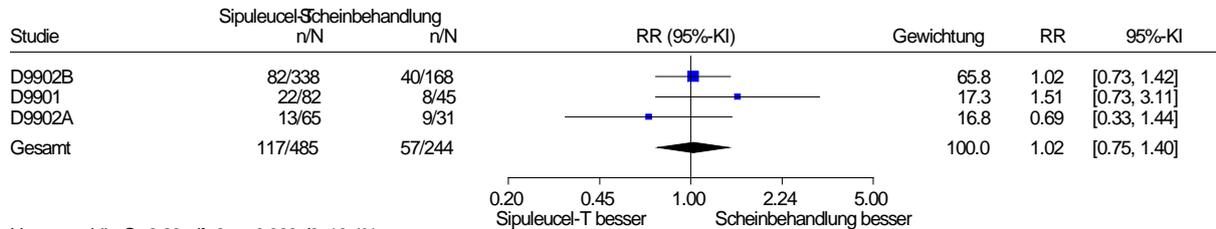
Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung  
Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=2.23$ ,  $df=2$ ,  $p=0.328$ ,  $I^2=10.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.08,  $p=0.280$ , Tau=0.096

Abbildung 1: Meta-Analyse, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung

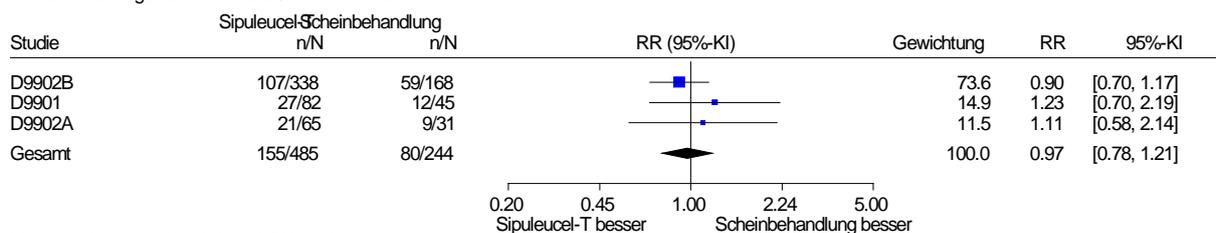
Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung  
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=2.23$ ,  $df=2$ ,  $p=0.328$ ,  $I^2=10.4\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.13,  $p=0.895$ , Tau=0.101

Abbildung 2: Meta-Analyse, SUE, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung

Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung  
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE  $\geq 3$ )  
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität:  $Q=1.16$ ,  $df=2$ ,  $p=0.560$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.29,  $p=0.773$ , Tau=0

Abbildung 3: Meta-Analyse, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung

Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung

Fieber (UE)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Abbildung 4: Meta-Analyse, Fieber, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung

Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung

Kopfschmerz (UE)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

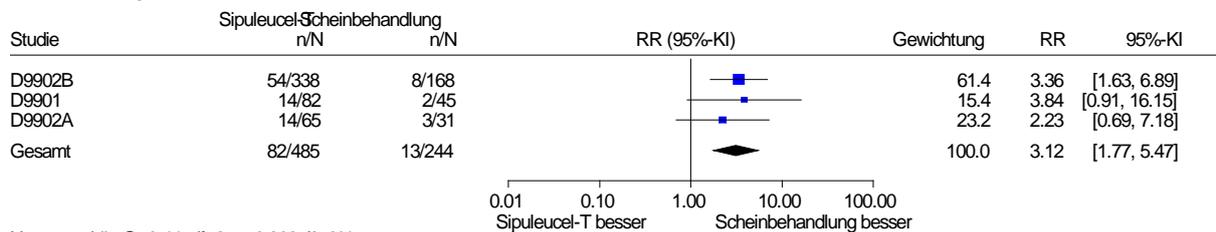


Abbildung 5: Meta-Analyse, Kopfschmerz, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung

Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung

Schüttelfrost (UE)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

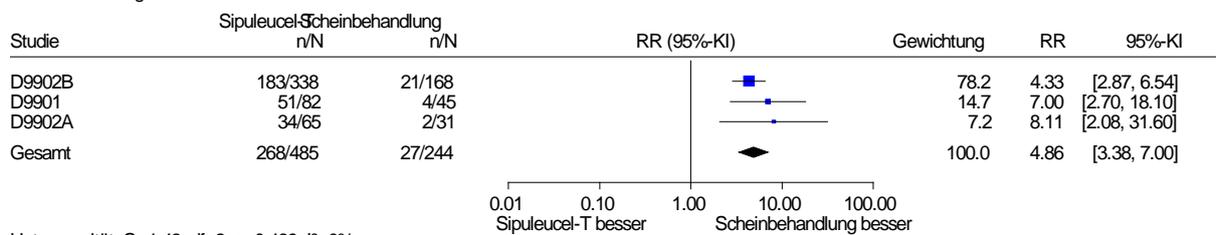


Abbildung 6: Meta-Analyse, Schüttelfrost, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, eigene Berechnung

## Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

### Zeit bis zur Krankheitsprogression

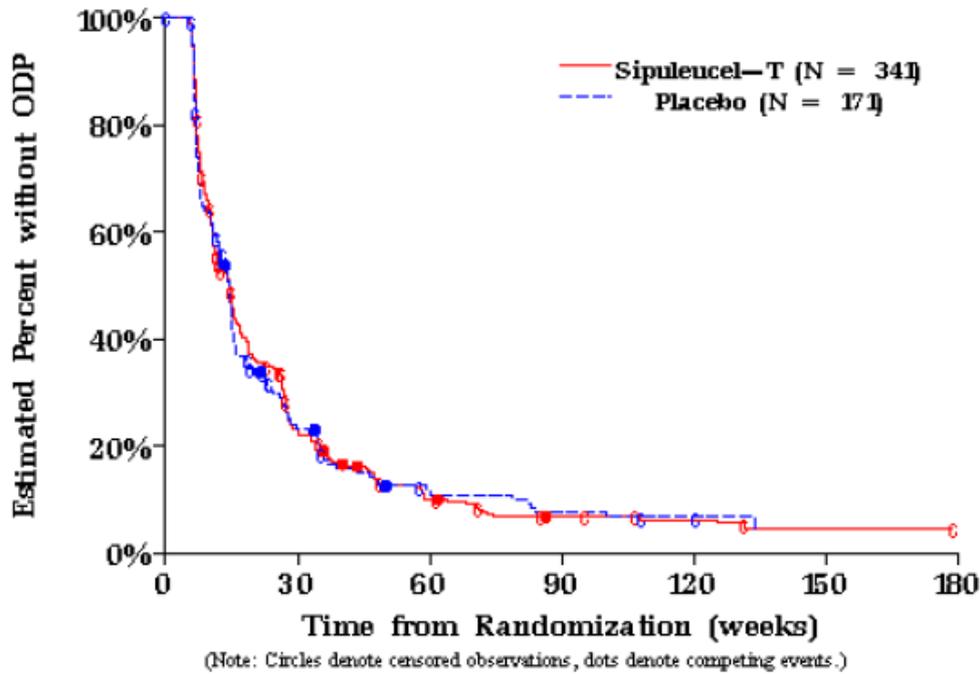


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie

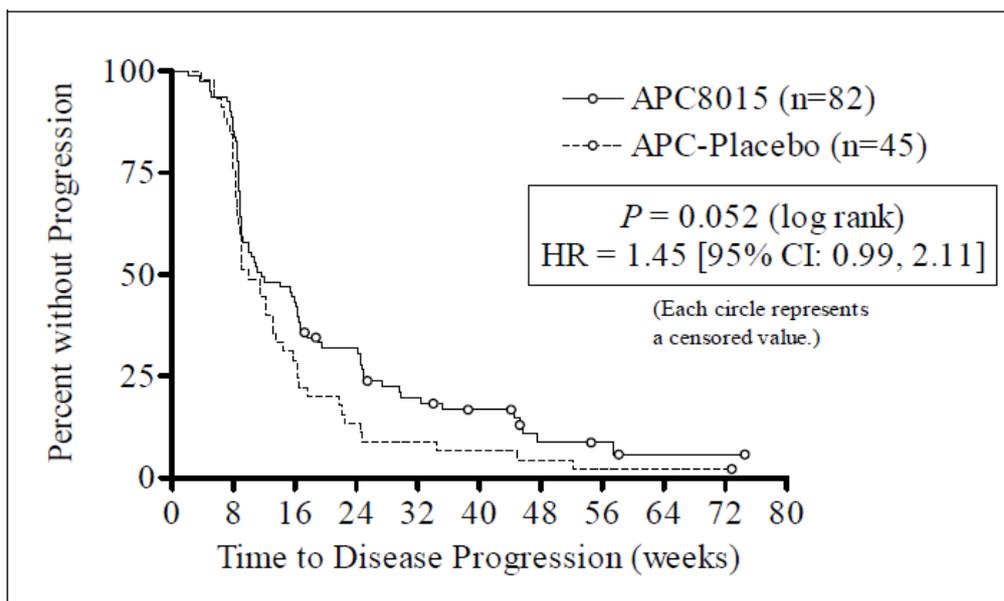


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9901

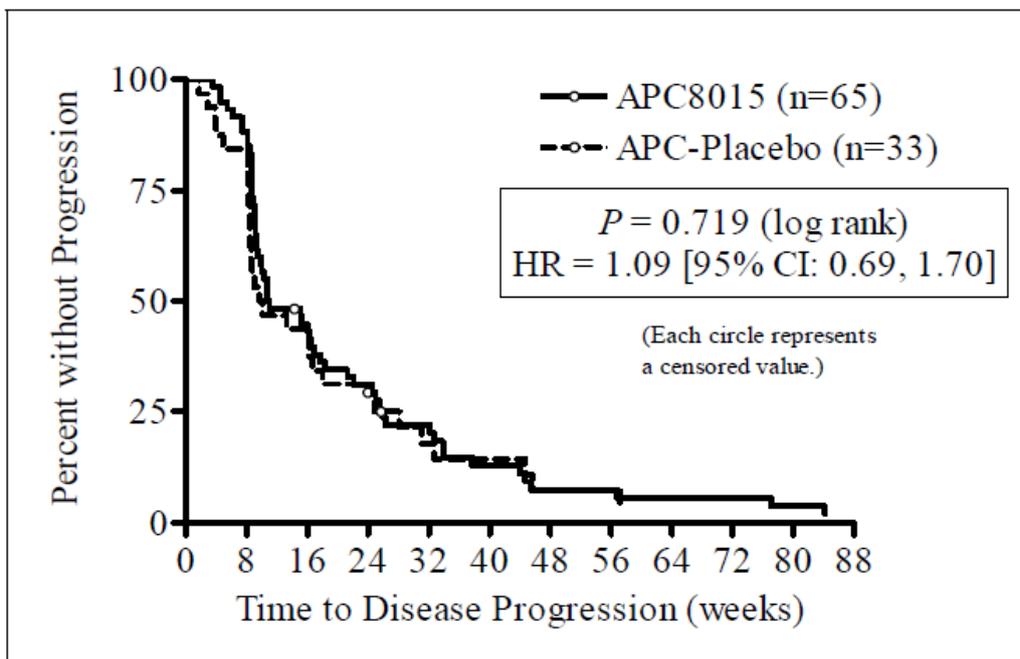


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Zeit bis zur Krankheitsprogression, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9902A

### Gesamtüberleben

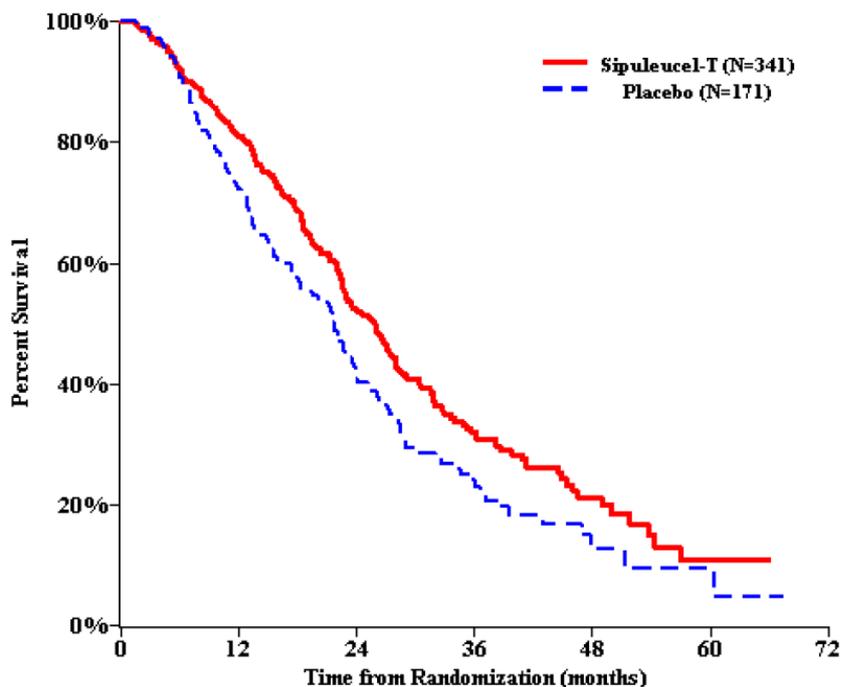


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie, 2. Datenschnitt (30.04.2009)

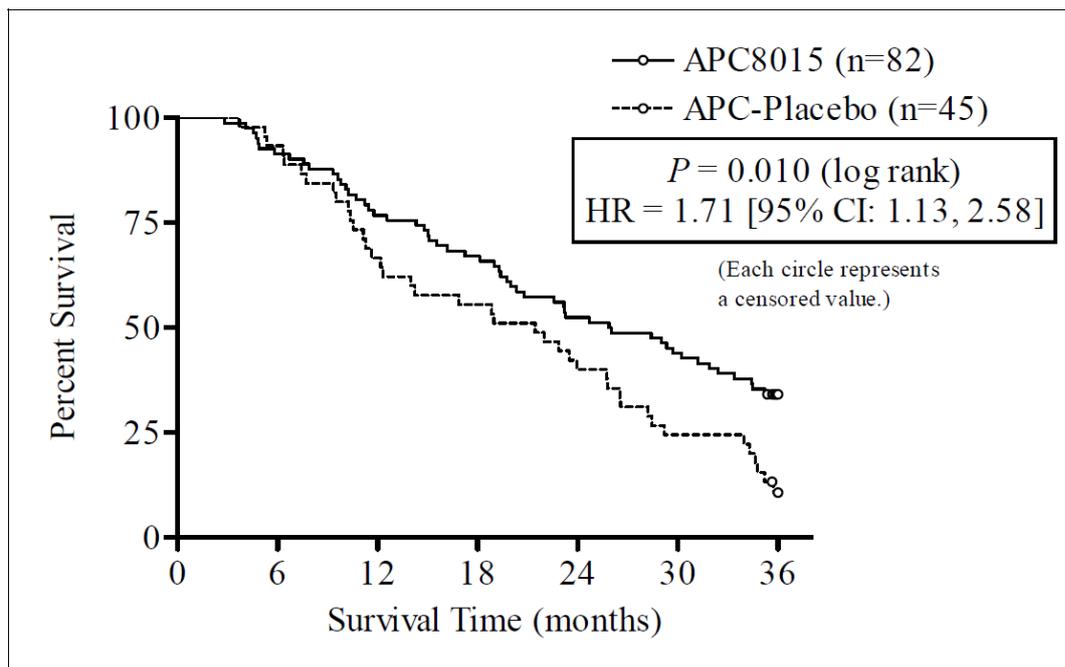


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9901

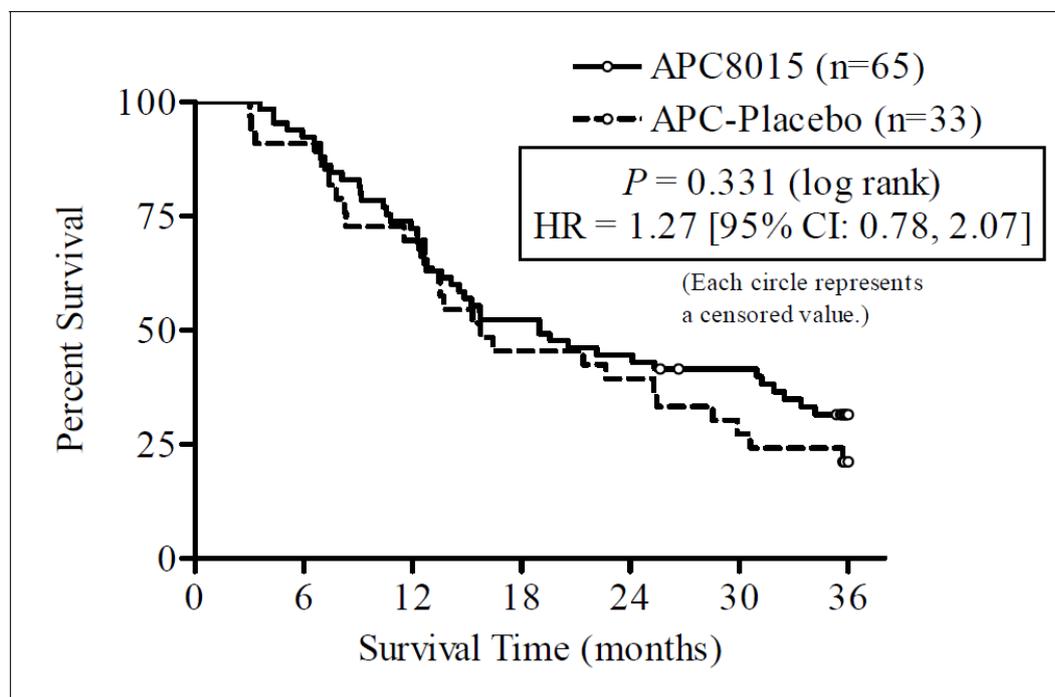


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, Studie D9902A

## Anhang C – Sensitivitätsanalysen

Tabelle 20: Überlebenszeitanalyse mit Zensierung von Patienten zum Zeitpunkt der erstmaligen Docetaxelgabe, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie

	<b>Sipuleucel-T + ADT (N = 341)</b>	<b>Scheinbehandlung + ADT (N = 171)</b>	
Zensiert, n (%)	241 (70,7)	100 (58,5)	
Ereignisse, n (%)	100 (29,3)	71 (41,5)	
p-Wert <sup>a</sup>			0,009
HR [95 %-KI] <sup>a</sup>			0,65 [0,47; 0,90]
p-Wert <sup>b</sup>			0,026
HR [95 %-KI] <sup>b</sup>			0,70 [0,52; 0,96]

a: Cox-Regressionsmodell mit Behandlung, PSA (ln) und LDH (ln) als unabhängige Variablen, stratifiziert nach Randomisierungsstrata  
b: Unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit Behandlung und Halabi-Einflussvariablen [PSA (ln), LDH (ln), alkalische Phosphatase (ln), Hämoglobin (ln), Gleason-Score ( $\geq 8$  vs.  $\leq 7$ ) und ECOG-Status (1 vs. 0)] als unabhängige Variablen. Fehlende Werte von Kovariablen wurden nicht ersetzt.  
ADT: Androgenentzugstherapie; HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; ln: natürlicher Logarithmus;  
N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

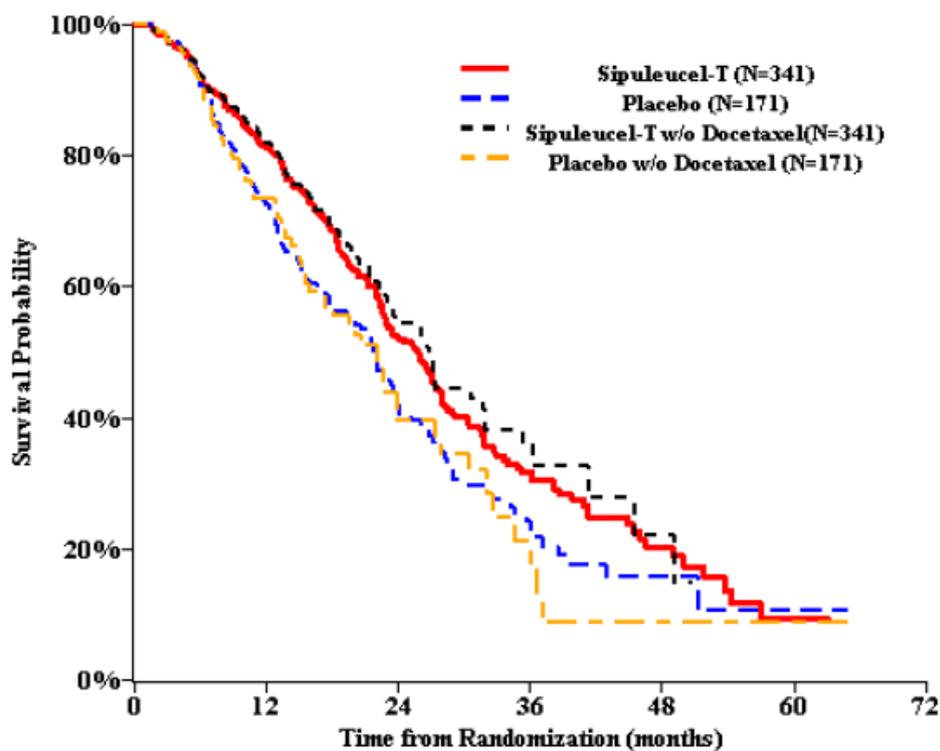


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben, Zensierung von Patienten zum Beginn der Docetaxel-Therapie, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie

Tabelle 21: Überlebenszeitanalyse unter Berücksichtigung von Docetaxel und nachträglicher Sipuleucel-T-Therapie als zeitabhängige Kovariablen<sup>a</sup>, Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT, IMPACT-Studie

		<b>Sipuleucel-T + ADT / Scheinbehandlung + ADT</b>	<b>HR [95 %-KI]<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
Behandlung	Behandlungsarm (Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung)	341 / 171	0,78 [0,61; 0,98]	0,032
Behandlung und Docetaxel	Behandlungsarm (Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung)	341 / 171	0,78 [0,62; 0,98]	0,034
	Docetaxel (ja vs. nein)		0,88 [0,69; 1,12]	0,298
Behandlung und APC8015F <sup>c</sup>	Behandlungsarm (Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung)	341 / 171	0,74 [0,53; 1,04]	0,083
	APC8015F <sup>c</sup> (ja vs. nein)		0,93 [0,63; 1,38]	0,735
Behandlung, Docetaxel und APC8015F <sup>c</sup>	Behandlungsarm (Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung)	341 / 171	0,75 [0,54; 1,05]	0,097
	Docetaxel (ja vs. nein)		0,88 [0,69; 1,12]	0,310
	APC8015F <sup>c</sup> (ja vs. nein)		0,95 [0,64; 1,41]	0,799
<p>a: Patienten ohne berichtete Einnahme von Docetaxel wurden für die zeitabhängige Kovariable als kein Docetaxel gewertet</p> <p>b: Cox Regressionsmodell adjustiert für PSA (ln) und LDH (ln) und andere im Modell spezifizierte Kovariablen als unabhängige Variablen, stratifiziert nach Randomisierungsstrata</p> <p>c: Medikation im Kontrollarm während der „Salvage“-Therapie, entspricht Sipuleucel-T</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie; HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; ln: natürlicher Logarithmus; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>				

**Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

Tabelle 22: Häufige UE (im SOC und im PT  $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)					
	IMPACT		D9901		D9902A	
SOC PT	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
<b>Gesamtrate</b>	334 (98,8)	162 (96,4)	82 (100)	44 (97,8)	63 (96,9)	29 (93,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	284 (84,0)	111 (66,1)	71 (86,6)	30 (66,7)	52 (80,0)	16 (51,6)
Schüttelfrost	183 (54,1)	21 (12,5)	51 (62,2)	4 (8,9)	34 (52,3)	2 (6,5)
Ermüdung	132 (39,1)	64 (38,1)	36 (43,9)	17 (37,8)	27 (41,5)	5 (16,1)
Fieber	99 (29,3)	23 (13,7)	28 (34,1)	2 (4,4)	19 (29,2)	3 (9,7)
Schmerz	44 (13,0)	12 (7,1)	5 (6,1)	5 (11,1)	9 (13,8)	2 (6,5)
Asthenie	37 (10,9)	13 (7,7)	10 (12,2)	1 (2,2)	12 (18,5)	2 (6,5)
Ödem peripher	32 (9,5)	16 (9,5)	6 (7,3)	5 (11,1)	7 (10,8)	5 (16,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	241 (71,3)	121 (72,0)	50 (61,0)	27 (60,0)	39 (60,0)	17 (54,8)
Rückenschmerzen	116 (34,3)	61 (36,3)	18 (22,0)	10 (22,2)	14 (21,5)	8 (25,8)
Arthralgie	70 (20,7)	40 (23,8)	12 (14,6)	5 (11,1)	10 (15,4)	9 (29,0)
Schmerz in einer Extremität	49 (14,5)	25 (14,9)	7 (8,5)	5 (11,1)	7 (10,8)	7 (22,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	44 (13,0)	20 (11,9)	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	33 (9,8)	19 (11,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Knochenschmerzen	32 (9,5)	18 (10,7)	2 (2,4)	2 (4,4)	0 (0)	2 (6,5)
Brustwandschmerz	0 (0)	0 (0)	9 (11,0)	4 (8,9)	7 (10,8)	1 (3,2)
Erkrankungen des Nervensystems	186 (55,0)	81 (48,2)	40 (48,8)	11 (24,4)	33 (50,8)	13 (41,9)
Kopfschmerz	54 (16,0)	8 (4,8)	14 (17,1)	2 (4,4)	14 (21,5)	3 (9,7)
Schwindelgefühl	49 (14,5)	16 (9,5)	2 (2,4)	2 (4,4)	8 (12,3)	2 (6,5)
Parästhesie	45 (13,3)	26 (15,5)	13 (15,9)	2 (4,4)	6 (9,2)	5 (16,1)
Parästhesie oral	41 (12,1)	21 (12,5)	2 (2,4)	1 (2,2)	5 (7,7)	3 (9,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	173 (51,2)	68 (40,5)	34 (41,5)	20 (44,4)	24 (36,9)	10 (32,3)
Übelkeit	95 (28,1)	35 (20,8)	12 (14,6)	5 (11,1)	9 (13,8)	1 (3,2)
Erbrechen	60 (17,8)	20 (11,9)	10 (12,2)	1 (2,2)	6 (9,2)	1 (3,2)
Obstipation	45 (13,3)	24 (14,3)	9 (11,0)	7 (15,6)	5 (7,7)	4 (12,9)
Diarrhö	36 (10,7)	17 (10,1)	6 (7,3)	5 (11,1)	4 (6,2)	2 (6,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UE (im SOC und im PT  $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)					
	IMPACT		D9901		D9902A	
	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	118 (34,9)	54 (32,1)	6 (7,3)	8 (17,8)	13 (20,0)	8 (25,8)
Zitrattoxizität	68 (20,1)	34 (20,2)	3 (3,7)	1 (2,2)	10 (15,4)	5 (16,1)
Gefäßerkrankungen	91 (26,9)	35 (20,8)	8 (9,8)	6 (13,3)	14 (21,5)	8 (25,8)
Blässe	8 (2,4)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)	7 (10,8)	3 (9,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	87 (25,7)	36 (21,4)	15 (18,3)	14 (31,1)	10 (15,4)	4 (12,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (24,9)	47 (28,0)	20 (24,4)	9 (20,0)	14 (21,5)	6 (19,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	83 (24,6)	31 (18,5)	25 (30,5)	11 (24,4)	16 (24,6)	7 (22,6)
Husten	17 (5,0)	6 (3,6)	4 (4,9)	5 (11,1)	5 (7,7)	1 (3,2)
Dyspnoe	1 (0,3)	3 (1,8)	14 (17,1)	2 (4,4)	2 (3,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	75 (22,2)	50 (29,8)	11 (13,4)	7 (15,6)	10 (15,4)	5 (16,1)
Anorexie	24 (7,1)	27 (16,1)	7 (8,5)	5 (11,1)	6 (9,2)	1 (3,2)
Untersuchungen	74 (21,9)	38 (22,6)	20 (24,4)	6 (13,3)	11 (16,9)	6 (19,4)
Gewicht erniedrigt	20 (5,9)	18 (10,7)	6 (7,3)	2 (4,4)	3 (4,6)	1 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	68 (20,1)	38 (22,6)	15 (18,3)	4 (8,9)	8 (12,3)	1 (3,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59 (17,5)	24 (14,3)	8 (9,8)	7 (15,6)	16 (24,6)	2 (6,5)
Anämie	50 (14,8)	21 (12,5)	7 (8,5)	7 (15,6)	13 (20,0)	1 (3,2)
psychiatrische Erkrankungen	44 (13,0)	33 (19,6)	6 (7,3)	6 (13,3)	5 (7,7)	5 (16,1)
Schlaflosigkeit	24 (7,1)	12 (7,1)	1 (1,2)	4 (8,9)	1 (1,5)	4 (12,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	22 (6,5)	11 (6,5)	1 (1,2)	6 (13,3)	7 (10,8)	3 (9,7)

ADT: Androgenentzugstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Tabelle 23: Häufige SUE (im SOC und im PT  $\geq 2\%$  in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)					
	IMPACT		D9901		D9902A	
SOC PT	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
<b>Gesamtrate</b>	82 (24,3)	40 (23,8)	22 (26,8)	8 (17,8)	13 (20,0)	9 (29,0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (5,3)	6 (3,6)	7 (8,5)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)
apoplektischer Insult	6 (1,8)	3 (1,8)	2 (2,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Rückenmarkskompression	4 (1,2)	2 (1,2)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzkrankungen	13 (3,8)	8 (4,8)	2 (2,4)	2 (4,4)	2 (3,1)	2 (6,5)
Herzinsuffizienz dekompensiert	2 (0,6)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Aortenklappeninsuffizienz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
atrioventrikulärer Block	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Tachykardie supraventrikulär	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (3,8)	2 (1,2)	4 (4,9)	1 (2,2)	5 (7,7)	0 (0)
Fieber	6 (1,8)	1 (0,6)	2 (2,4)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)
Schüttelfrost	1 (0,3)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	3 (4,6)	0 (0)
Schmerz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,6)	8 (4,8)	4 (4,9)	1 (2,2)	6 (9,2)	2 (6,5)
Sepsis	1 (0,3)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	1 (3,2)
Zellulitis	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Bakterämie	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	12 (3,6)	7 (4,2)	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	2 (6,5)
Prostatakarzinom mit Metastasen	4 (1,2)	4 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hautkrebs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
kleinzelliges Lungenkarzinom Stadium unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige SUE (im SOC und im PT  $\geq 2\%$  in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)					
	IMPACT		D9901		D9902A	
	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (3,6)	3 (1,8)	3 (3,7)	0 (0)	1 (1,5)	1 (3,2)
Rückenschmerzen	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	1 (3,2)
pathologische Fraktur	1 (0,3)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (3,0)	4 (2,4)	5 (6,1)	1 (2,2)	1 (1,5)	1 (3,2)
Lungenembolie	4 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Dyspnoe	2 (0,6)	0 (0)	3 (3,7)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,0)	4 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (2,7)	6 (3,6)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,5)	2 (6,5)
Darmobstruktion	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Fäkulom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,8)	11 (6,5)	3 (3,7)	4 (8,9)	1 (1,5)	1 (3,2)
Hämaturie	2 (0,6)	2 (1,2)	1 (1,2)	2 (4,4)	1 (1,5)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Nierenversagen akut	1 (0,3)	4 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hydronephrose	1 (0,3)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Blasenobstruktion	0 (0)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Harnretention	0 (0)	0 (0)	2 (2,4)	2 (4,4)	0 (0)	1 (3,2)
Gefäßerkrankungen	6 (1,8)	4 (2,4)	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)	4 (12,9)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (0,3)	3 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6,5)
Hypotonie	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Hypertonie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)
Embolie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,5)	2 (1,2)	2 (2,4)	1 (2,2)	2 (3,1)	2 (6,5)
Dehydratation	3 (0,9)	1 (0,6)	1 (1,2)	1 (2,2)	2 (3,1)	1 (3,2)
Hyperglykämie	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige SUE (im SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)					
	IMPACT		D9901		D9902A	
SOC PT	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,6)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	2 (3,1)	1 (3,2)
Anämie	1 (0,3)	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	1 (3,2)
Untersuchungen	1 (0,3)	1 (0,6)	2 (2,4)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Herzfrequenz unregelmäßig	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)

ADT: Androgenentzugstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)

Tabelle 24: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3-5 (im SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) <sup>a</sup>					
	IMPACT		D9901		D9902A	
SOC PT	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
<b>Gesamtrate</b>	107 (31,7)	59 (35,1)	27 (32,9)	12 (26,7)	21 (32,3)	9 (29,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (9,2)	18 (10,7)	6 (7,3)	0 (0)	6 (9,2)	2 (6,5)
Rückenschmerzen	12 (3,6)	8 (4,8)	2 (2,4)	0 (0)	2 (3,1)	1 (3,2)
Arthralgie	7 (2,1)	5 (3,0)	0 (0)	0 (0)	3 (4,6)	0 (0)
Knochenschmerzen	3 (0,9)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
pathologische Fraktur	1 (0,3)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Brustwand Schmerz	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (7,4)	11 (6,5)	7 (8,5)	3 (6,7)	8 (12,3)	0 (0)
Schmerz	6 (1,8)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Ermüdung	4 (1,2)	3 (1,8)	1 (1,2)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Schüttelfrost	4 (1,2)	0 (0)	4 (4,9)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)
Brustkorbschmerz	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Fieber	1 (0,3)	3 (1,8)	2 (2,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (6,5) <sup>b</sup>	7 (4,2)	8 (9,8)	0 (0)	6 (9,2)	0 (0)
apoplektischer Insult	6 (1,8)	3 (1,8)	2 (2,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Rückenmarkskompression	6 (1,8)	1 (0,6)	2 (2,4)	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Kopfschmerz	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)	0 (0)
Herzkrankungen	14 (4,1)	7 (4,2)	1 (1,2)	2 (4,4)	3 (4,6)	2 (6,5)
Herzinsuffizienz dekompensiert	3 (0,9)	3 (1,8)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Tachykardie supraventrikulär	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Aortenklappeninsuffizienz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Arrhythmie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
atrioventrikulärer Block	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (4,1)	6 (3,6)	6 (7,3)	1 (2,2)	2 (3,1)	1 (3,2)
Dyspnoe	6 (1,8)	2 (1,2)	5 (6,1)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Lungenembolie	3 (0,9)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3-5 (im SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) <sup>a</sup>					
	IMPACT		D9901		D9902A	
	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
<b>SOC</b>						
<b>PT</b>						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (3,8) <sup>b</sup>	7 (4,2)	3 (3,7)	1 (2,2)	6 (9,2)	2 (6,5)
Sepsis	2 (0,6)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	1 (3,2)
Bakterämie	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,5)	0 (0)
Zellulitis	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (3,8)	14 (8,3)	3 (3,7)	5 (11,1)	1 (1,5)	0 (0)
Hämaturie	5 (1,5)	1 (0,6)	1 (1,2)	2 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Harnretention	3 (0,9)	1 (0,6)	2 (2,4)	2 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Hydronephrose	2 (0,6)	4 (2,4)	0 (0)	2 (4,4)	0 (0)	0 (0)
Nierenversagen akut	1 (0,3)	5 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Blasenobstruktion	1 (0,3)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Nierenversagen	1 (0,3)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Pollakisurie	1 (0,3)	1 (0,6)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Harninkontinenz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3,3)	11 (6,5)	1 (1,2)	2 (4,4)	1 (1,5)	2 (6,5)
Abdominalschmerz	4 (1,2)	3 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Darmobstruktion	2 (0,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Obstipation	0 (0)	2 (1,2)	1 (1,2)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Fäkulom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Proktalgie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,3)	7 (4,2) <sup>b</sup>	1 (1,2)	0 (0)	1 (1,5)	2 (6,5)
Prostatakarzinom mit Metastasen	4 (1,2)	4 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Meningiom	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
kleinzelliges Lungenkarzi- nom Stadium unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Gefäßerkrankungen	11 (3,3)	7 (4,2)	0 (0)	0 (0)	2 (3,1)	4 (12,9)
tiefe Beinvenenthrombose	2 (0,6)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6,5)
Hypotonie	2 (0,6)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Embolie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3-5 (im SOC und im PT  $\geq 2$  % in mindestens einem Studienarm in mindestens einer Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%) <sup>a</sup>					
	IMPACT		D9901		D9902A	
	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (3,0)	3 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	9 (2,7)	8 (4,8)	2 (2,4)	0 (0)	1 (1,5)	2 (6,5)
Hyperglykämie	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (2,1)	10 (6,0)	2 (2,4)	0 (0)	6 (9,2)	0 (0)
Anämie	5 (1,5)	7 (4,2)	2 (2,4)	0 (0)	4 (6,2)	0 (0)
Untersuchungen	4 (1,2)	6 (3,6)	4 (4,9)	1 (2,2)	0 (0)	1 (3,2)
International normalised ratio erhöht	0 (0)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Elektrokardiogramm T-Welle abnormal	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3,2)
Herzfrequenz unregelmäßig	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,3)	0 (0)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
Beckenschmerz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	0 (0)	0 (0)
<p>a: Sofern im Studienbericht keine Summe der Schweregrade 3-5 angegeben wurde, sind diese aus Angaben zu den einzelnen Schweregraden summiert worden.</p> <p>b: Bei einem weiteren Patienten fehlen Angaben zur Schwere des Ereignisses.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: preferred term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse)</p>						

Tabelle 25: Häufige UE, die  $\leq 1$  Tag nach Leukapherese aufgetreten sind (im PT  $\geq 5$  % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Sipuleucel-T N = 338	Scheinbehandlung N = 168
<b>D9902B (IMPACT)</b>		
Zitrattoxizität	68 (20,1)	34 (20,2)
Paraesthesie oral	41 (12,1)	21 (12,5)
Paraesthesie	37 (10,9)	21 (12,5)
Ermüdung	27 (8,0)	9 (5,4)

ADT: Androgenentzugstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;  
PT: preferred term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 26: Häufige UE, die  $\leq 1$  Tag nach Infusion aufgetreten sind (im PT  $\geq 5$  % in mindestens einem Studienarm in der IMPACT-Studie) – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)					
	D9902B (IMPACT)		D9901		D9902A	
PT	Sipuleu- cel-T N = 338	Scheinbe- handlung N = 168	Sipuleu- cel-T N = 82	Scheinbe- handlung N = 45	Sipuleu- cel-T N = 65	Scheinbe- handlung N = 31
<b>Gesamtrate</b>						
Schüttelfrost	173 (51,2)	8 (4,8)	49 (59,8)	1 (2,2)	32 (49,2)	2 (6,5)
Fieber	76 (22,5)	3 (1,8)	21 (25,6)	0 (0,0)	17 (26,2)	2 (6,5)
Ermüdung	54 (16,0)	26 (15,5)	20 (24,4)	8 (17,8)	14 (21,5)	2 (6,5)
Übelkeit	48 (14,2)	5 (3,0)	8 (9,8)	1 (2,2)	8 (12,3)	0 (0,0)
Kopfschmerz	36 (10,7)	1 (0,6)	9 (11,0)	0 (0,0)	11 (16,9)	0 (0,0)
Erbrechen	31 (9,2)	1 (0,6)	5 (6,1)	1 (2,2)	5 (7,7)	0 (0,0)
grippeähnliche Erkrankung	23 (6,8)	2 (1,2)	4 (4,9)	1 (2,2)	3 (4,6)	0 (0,0)
Myalgie	22 (6,5)	3 (1,8)	6 (7,3)	2 (4,4)	1 (1,5)	1 (3,2)
Schmerz	22 (6,5)	2 (1,2)	4 (4,9)	3 (6,7)	3 (4,6)	0 (0,0)
Hypertonie	20 (5,9)	2 (1,2)	1 (1,2)	0 (0,0)	4 (6,2)	0 (0,0)
Astenie	17 (5,0)	1 (0,6)	6 (7,3)	0 (0,0)	3 (4,6)	0 (0,0)

ADT: Androgenentzugstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis;  
PT: preferred term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie

## **Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (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 SGB V „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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Jakse, Gerhard	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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 Einrichtung<sup>2</sup>, 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?

---

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

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, 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?