

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 17.10.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cabazitaxel gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

Fragestellung

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Behandlung des hormonrefraktären metastasierten Prostatakarzinoms (mHRPC) bei Patienten, die mit einem Docetaxel-haltigen Therapieschema vorbehandelt sind, und erfolgte getrennt für 2 Patientenpopulationen.

Best supportive care-Population

Die *best supportive care*-Population umfasst Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie *best supportive care* (BSC) (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ein erstes Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie BSC bei Patienten mit metastasiertem, hormonresistentem Prostatakarzinom, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Cabazitaxel zusammen mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit BSC oder ohne BSC versus eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchten. In die Bewertung konnte eine Studie eingeschlossen werden. In dieser wurde der Vergleich von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison und BSC (Cabazitaxel / Prednison / BSC) mit einer Behandlung mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison und BSC (Mitoxantron / Prednison / BSC) untersucht. Dabei wurde Mitoxantron als Komponente der BSC eingestuft. Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen.

Docetaxel-Retherapie-Population

Die Docetaxel-Retherapie-Population umfasst Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Patientenpopulation ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Ein weiteres Ziel des vorliegenden Berichts ist damit die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zu Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit metastasiertem, hormonresistentem Prostatakarzinom, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel noch infrage kommt.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung ist 1 relevante Studie eingegangen (TROPIC). Es handelt sich um eine offene, randomisierte und aktiv kontrollierte Studie. Die Studienmedikation bestand in einem Behandlungsarm aus Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und im anderen Behandlungsarm aus Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Darüber hinaus erhielten die Patienten in beiden Behandlungsarmen eine unterstützende Therapie im Sinne einer *best supportive care*, d. h., die Studie verglich Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC. Der Studienarm, in dem Patienten Mitoxantron / Prednison / BSC erhielten, entspricht aus Sicht des Instituts der zweckmäßigen Vergleichstherapie der *best supportive care*-Population, weil Mitoxantron als Komponente der *best supportive care* gedeutet werden kann. Auf Basis dieser Studie (direkter Vergleich) waren folglich Daten zur *best supportive care*-Population verfügbar. Zur Docetaxel-Retherapie-Population wurden keine Daten vorgelegt.

Für die 2 genannten Populationen zeigten sich folgende Schlussfolgerungen:

***Best supportive care*-Population**

Das Verzerrungspotenzial der Studie, die in die Nutzenbewertung eingegangen ist, war sowohl auf Studienebene als auch für die einzelnen Endpunkte, mit 2 Ausnahmen, niedrig. Auf Endpunktebene waren wegen des offenen Studiendesigns der Endpunkt Gesamtüberleben (Auswertung inklusive der Patienten, die nach regulärer oder frühzeitiger Beendigung der Studientherapie eine andere Krebstherapie aufnahmen) und der subjektive Endpunkt Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet. Auf der Grundlage der vorliegenden Evidenz (eine Studie) konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten. Eine Abschwächung der Aussagekraft wurde für das Gesamtüberleben trotz des oben genannten hohen Verzerrungspotenzials jedoch nicht vorgenommen, da nach Sichtung der konkreten Daten zu weiteren nach Beendigung der Studienmedikation eingesetzten Krebstherapien eine Überschätzung des Effekts von Cabazitaxel unwahrscheinlich erscheint.

Mortalität

Über die gesamte Beobachtungsdauer ergab die Behandlung mit Cabazitaxel / Prednison / BSC in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron / Prednison / BSC. Dabei ergab sich ein Hinweis darauf, dass die Ergebnisse je nach Alter ($</\geq 65$ Jahre) unterschiedlich sind (Interaktionstest $p < 0,2$). Das Ergebnis in der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre war statistisch signifikant, in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre nicht. Deshalb wird die Ergebnissicherheit der Aussage zum Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre herabgestuft.

Insgesamt ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC für Patienten ≥ 65 Jahre. Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich hingegen nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC.

Morbidität***Veränderung des PPI-Scores (Schmerz)***

Die Unterschiede der Anteile von Patienten mit einer Veränderung des PPI-Scores (verbessert, unverändert, verschlechtert) waren unter Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunktes Veränderung des PPI-Scores (Schmerz) ist nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU waren keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Grad ≥ 3 , die Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cabazitaxel / Prednison / BSC. Aufgrund der geringfügigen Effektstärke ist ein größerer Schaden für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nicht belegt. Für die verbleibenden 3 Endpunkte ergibt sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Cabazitaxel / Prednison / BSC im Vergleich zu Mitoxantron / Prednison / BSC.

Docetaxel-Retherapie-Population

Für die Docetaxel-Retherapie-Population wurden seitens des pU keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison im Vergleich zu Docetaxel / Prednison ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse und unter Berücksichtigung von Endpunktkategorien und Effektgrößen werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cabazitaxel wie folgt bewertet:

- Für Patienten ≥ 65 , für die eine weitere Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt (*best supportive care*-Population), liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber Mitoxantron / Prednison / BSC vor.
- Für Patienten < 65 Jahre, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt (*best supportive care*-Population), liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich) von Cabazitaxel / Prednison / BSC gegenüber Mitoxantron / Prednison / BSC vor.

Diese Gesamtaussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren auf der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Ausmaße des Zusatznutzens.

Für Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt (Docetaxel-Retherapie-Population), ist ein Zusatznutzen von Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon nicht belegt.

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