

## 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> <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.