

IQWiG-Berichte – Nr. 605

**Abirateronacetat
(Prostatakarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A17-64
Version: 1.0
Stand: 13.03.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.12.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-64

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät, RWTH 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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Anke Penno
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Abirateronacetat, Prednison, Prednisolon, Androgendeprivationstherapie, Prostatumoren, Nutzenbewertung, NCT01715285, NCT00268476

Keywords: Abiraterone Acetate, Prednisone, Prednisolone, Androgen Deprivation Therapy, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01715285, NCT00268476

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	12
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	13
2.3.2 Studiencharakteristika	13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	31
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	31
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	33
2.4.3 Ergebnisse	35
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	48
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	49
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	53
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	55
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	58
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	58
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	58
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	58
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	58
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	61
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	61
2.7.2.3.2 Studienpool	62

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	62
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	63
2.7.2.4.3	Ergebnisse	65
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	76
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	76
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	76
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	76
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	76
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	77
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	78
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	78
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	78
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	78
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	78
3	Kosten der Therapie	79
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	79
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	79
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	79
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation	79
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	82
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	82
3.2.1	Behandlungsdauer	83
3.2.2	Verbrauch	83
3.2.3	Kosten.....	83
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	83
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	83

3.2.6	Versorgungsanteile	84
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	84
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	85
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	85
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	86
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	86
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
5	Literatur	89
Anhang A	– Metaanalysen.....	92
Anhang B	– Kaplan-Meier-Kurven	93
Anhang C	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen	102
Anhang D	– Angaben zur Schmerzmedikation in der LATITUDE-Studie.....	107
Anhang E	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abirateron	3
Tabelle 3: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abirateron	12
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT	13
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P- ADT vs. ADT	16
Tabelle 8: Vergleich Hochrisikofaktoren – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT	21
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abirateron- P-ADT vs. ADT	23
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	25
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT	29
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	30
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	33
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	34
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT	37
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT	42
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT	50
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT	54
Tabelle 19: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 20: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	85
Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	86
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	86
Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC und im PT \geq 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	103

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	104
Tabelle 25: UEs mit CTCAE Grad 3–4 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	105
Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	106
Tabelle 27: Schmerzsenkende Begleitmedikation (≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT, Studie LATITUDE.....	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse zum Merkmal Gleason-Score als Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben	92
Abbildung 2: Metaanalyse zum Gesamtüberleben.....	92
Abbildung 3: Metaanalyse zu skelettbezogenen Ereignissen	92
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der LATITUDE-Studie	93
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der M1-Patientenpopulation aus der STAMPEDE-Studie (blaue Kurve: Behandlung mit Abirateron-P-ADT, schwarze Kurve: Behandlung mit ADT).....	94
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur symptomatischen lokalen Krankheitsprogression aus der LATITUDE-Studie	95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu skelettbezogenen Ereignissen aus der LATITUDE-Studie.....	96
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu skelettbezogenen Ereignissen der M1-Teilpopulation aus der STAMPEDE-Studie	96
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, Responsekriterium 7 Punkte) aus der LATITUDE-Studie.....	97
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, Responsekriterium 10 Punkte) aus der LATITUDE-Studie.....	97
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3, Responsekriterium 2 Punkte) aus der LATITUDE-Studie.....	98
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P Gesamtscore, Responsekriterium 10 Punkte) aus der LATITUDE-Studie.....	99
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zu jeglichen UEs aus der LATITUDE-Studie.....	99
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs aus der LATITUDE-Studie	100
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) aus der LATITUDE-Studie.....	100
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zu UEs, die zum Therapieabbruch führten, aus der LATITUDE-Studie.....	101
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum UE Flüssigkeitsretention / Ödeme aus der LATITUDE-Studie.....	101

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory-short Form
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core30
EORTC QLQ-PR25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate25
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Levels
EWB	Emotional Well Being Subskala des FACT-P
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate
FACT-G	Functional Assessment Cancer Therapy-General
FFS	Failure-free Survival (Überleben ohne Therapieversagen)
FWB	Functional Well Being Subskala des FACT-P
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes-Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon
MID	Minimal important Difference
mCRPC	metastasiertes Kastrations-resistentes Prostatakarzinom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
P	Prednison / Prednisolon
PCS	Prostata-spezifische Subskala des FACT-P
PFS	progressionsfreies Überleben
PRS	Pain related Subscale des FACT-P
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Well Being Subskala des FACT-P

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SFWB	Social/Family Well Being Subskala des FACT-P
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TOI	Trial Outcome Index des FACT-P
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 Abirateronacetat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2017 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss

zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 Abirateronacetat (im Folgenden als Abirateron benannt) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron in Kombination mit Prednison / Prednisolon (P) und Androgendeprivationstherapie (ADT, im Folgenden als Abirateron-P-ADT bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abirateron

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none">▪ eine konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)^b▪ ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten
ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die beiden Studien LATITUDE und STAMPEDE eingeschlossen.

Die LATITUDE-Studie ist eine Studie des pU, auf der die Zulassungserweiterung von Abirateron beim neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC basiert. Die STAMPEDE-Studie ist

eine Studie Dritter, die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen vom pU finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist.

LATITUDE

Die Studie LATITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Behandlung mit Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT (Abirateron-P-ADT) gegenüber einer Behandlung mit ADT plus einer zusätzlichen Gabe von Placebo.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem (innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung) Hochrisiko-mHSPC eingeschlossen. Das Vorliegen eines Hochrisiko-mHSPC war über das Vorhandensein von mindestens 2 der 3 folgenden Hochrisikofaktoren definiert: 1. Gleason-Score ≥ 8 im Primärtumor, 2. ≥ 3 vorhandene Knochenmetastasen und 3. Präsenz von viszeralen Metastasen (ohne Zählung von Lymphknotenmetastasen). Das metastasierte Stadium musste durch die Präsenz von Fernmetastasen (M1) nachgewiesen sein. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Hirnmetastasen, einem metastasierten Rezidiv, eingeschränkter kardialer, hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, Erkrankungen der Nebenniere, unkontrolliertem Bluthochdruck oder einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status > 2 . Als Vorbehandlung durften die Patienten vor Studienbeginn maximal 1-mal eine palliative Strahlentherapie oder chirurgische Therapie zur Linderung von Symptomen des metastasierten Stadiums erhalten haben, sofern diese Behandlung mindestens 28 Tage vor Behandlungsbeginn erfolgte. Zudem durften die Patienten innerhalb der 3 Monate vor Studienbeginn mit einer ADT vorbehandelt worden sein.

Insgesamt wurden 1209 Patienten bis Dezember 2014 in die Studie eingeschlossen und stratifiziert nach dem Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0 oder 1 vs. 2) randomisiert. Es gehen Daten von 597 Patienten im Abirateron- und von 602 Patienten im Vergleichsarm in die Auswertung der Studie ein.

Die Patienten erhielten entweder Abirateron (1000 mg täglich) in Kombination mit Prednison (5 mg täglich) und einer ADT oder eine ADT sowie Abirateron und Prednison als Placebogabe. Die Wahl der geeigneten ADT-Therapie für den Patienten (chirurgisch oder medikamentös mittels Gabe von LHRH-Agonisten) war dem behandelnden Arzt freigestellt. Die Behandlung sollte bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Entscheidung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Die Patienten wurden nach Progression oder Abbruch der Behandlung mit Abirateron für die Auswertung des Gesamtüberlebens bis zu 60 Monate insgesamt oder bis zum Studienende nachbeobachtet.

Die LATITUDE-Studie wurde am 25.01.2013 initiiert und nach dem positiven Ergebnis einer geplanten Interimsanalyse für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 31.10.2016) vorzeitig beendet.

STAMPEDE

Die STAMPEDE-Studie ist eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstofftherapien.

In die STAMPEDE-Studie werden Patienten mit Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige ADT-Behandlung geplant ist, und deren Krankheitsbild einem der 3 folgenden Gruppen entspricht: 1. neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten 2. neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten 3. rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und / oder Operation vorbehandelt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Patienten der Gruppe 1 mit Fernmetastasen relevant (siehe unten). Die Patienten aus Gruppe 1 und 2 durften innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn eine ADT-Behandlung erhalten haben. Patienten mit Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, oder einem Weltgesundheitsorganisation (WHO) Performance-Status >2 , werden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Studie STAMPEDE umfasst insgesamt 11 Studienarme (Arme A bis L). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Vergleich zwischen dem Studienarm G (Abirateron-P-ADT) und dem Studienarm A (ADT, im Folgenden auch als Vergleichsarm bezeichnet) relevant. Insgesamt wurden 960 Patienten dem Abirateron-P-ADT-Arm und 957 Patienten dem Vergleichsarm (ADT) zugeteilt. Die Behandlung und Beobachtung der Patienten in diesen Studienarmen dauert noch an. Die Patienten erhalten entweder Abirateron (1000 mg täglich) in Kombination mit Prednison (5 mg täglich) und einer ADT oder eine ADT. Die ADT-Behandlung in der STAMPEDE-Studie kann chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten erfolgen, die Wahl der ADT-Therapie ist dabei dem behandelnden Arzt freigestellt. Die Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Arztes behandelt und nach Progression oder Abbruch der Behandlung unbegrenzt oder bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet.

Von den für den Vergleich von Abirateron-P-ADT und ADT eingeschlossenen Patienten ist nur eine Teilpopulation relevant. Der pU legt deshalb im Dossier die Ergebnisse der Patienten mit Fernmetastasen (im Folgenden als M1-Patientenpopulation bezeichnet) vor. Diese umfasst 500 Patienten im Abirateron-P-ADT- und 502 Patienten im ADT-Arm. Von dieser Teilpopulation erfüllen ca. 6 % der Patienten nicht das Kriterium des neu diagnostizierten Prostatakarzinoms. Für die Überprüfung, ob es sich um Patienten mit Hochrisiko-mHSPC handelt, wurden aufgrund der Tatsache, dass keine einheitlich akzeptierte Definition vorliegt, die Kriterien der LATITUDE-Studie herangezogen. Aus den veröffentlichten Patientencharakteristika der M1-Patientenpopulation der Studie STAMPEDE geht nicht eindeutig

hervor, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die der Hochrisikodefinition der Zulassungsstudie LATITUDE entsprechen.

Einbezug der Studien in die Ableitung des Zusatznutzens

Insgesamt bildet die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie, trotz der beschriebenen Unsicherheiten, die Zielpopulation hinreichend ab und wird zusätzlich zur LATITUDE-Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Im Vergleich der beiden Studien entsprechen die Patienten der LATITUDE-Studie jedoch eher der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung als die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie.

Grundsätzlich werden die Ergebnisse der LATITUDE- und STAMPEDE-Studie gemeinsam betrachtet. Bei maßgeblicher Heterogenität der Ergebnisse wird jedoch primär die LATITUDE-Studie für Nutzensaussagen herangezogen, da die Patientenpopulation der LATITUDE-Studie der Zielpopulation ähnlicher ist.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die LATITUDE-Studie mit niedrig bewertet. Für die STAMPEDE-Studie liegt allerdings eine unvollständige Berichterstattung vor. Es fehlen ohne nähere Erläuterung zum Beispiel sämtliche geplante Auswertungen zu den Endpunkten EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Core30 und -Prostate25 (EORTC QLQ-C30 und -PR25). Es ist unklar, ob das Nichtberichten der Ergebnisse ergebnisgesteuert erfolgte. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die unvollständige Berichterstattung wird in der vorliegenden Bewertung endpunktspezifisch und in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben (LATITUDE- und STAMPEDE-Studie) als niedrig eingestuft.

Für die LATITUDE-Studie wird, aufgrund der durch die Krankheitsprogression gesteuerten verschiedenen langen medianen Behandlungsdauern und den damit einhergehenden stark verschiedenen Beobachtungsdauern, das Verzerrungspotenzial für alle weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, außer dem Abbruch wegen UE, als hoch bewertet. Für die STAMPEDE-Studie wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt (symptomatische) skelettbezogene Ereignisse als niedrig bewertet. Für weitere Endpunkte (außer dem Gesamtüberleben) wurden für die Studie keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vorgelegt.

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben und skelettbezogene Ereignisse maximal ein Beleg, für den Endpunkt Abbruch wegen UE maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT für diesen Endpunkt.

Morbidität – Skelettbezogene Ereignisse

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse eine bedeutsame unerklärte Heterogenität zwischen den Studien, sodass kein gepoolter Effektschätzer berechnet wurde. In beiden Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT. Aufgrund der Unsicherheit, inwiefern die Studie STAMPEDE die Zielpopulation abbildet, wird primär die Studie LATITUDE betrachtet. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt in der LATITUDE-Studie kann zunächst nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Da die Effektschätzungen der beiden Studien zu diesem Endpunkt gleichgerichtet sind und für die STAMPEDE-Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet wurde, wird die Aussagesicherheit auf einen Hinweis heraufgestuft.

Morbidität – Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25)

Der Endpunkt Symptomatik wurde in der STAMPEDE-Studie anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und -PR25 zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die LATITUDE-Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das Ausmaß dieses Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig.

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der EQ-5D VAS zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Schmerz

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für den Endpunkt Schmerz, ausgewertet anhand des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von

Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich für den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT.

Der Endpunkt Schmerz wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.

Morbidität – Beeinträchtigung durch den Schmerz

Für die Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) zeigt sich in der LATITUDE-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Es ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Fatigue

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für den Endpunkt Fatigue, ausgewertet anhand der stärksten Fatigue (BFI Item 3), ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die stärkste Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der Endpunkt Fatigue wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.

Morbidität – Beeinträchtigung durch Fatigue

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für die Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des klinischen Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Es ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Fragebogens FACT-P in der LATITUDE-Studie, zeigt sich im FACT-P-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der STAMPEDE-Studie zwar anhand des Fragenbogens EORTC QLQ-C30 erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE lagen nur für die LATITUDE-Studie Ergebnisse vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT in der LATITUDE-Studie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Nebenwirkungen – Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Herzinsuffizienz, erhoben für die LATITUDE-Studie, liegen keine verwertbaren Daten als Ereigniszeitanalysen vor.

Nebenwirkungen – ischämische Herzerkrankungen

Für den Endpunkt ischämische Herzerkrankungen, erhoben für die LATITUDE-Studie, liegen keine verwertbaren Daten als Ereigniszeitanalysen vor.

Nebenwirkungen – Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4) lagen nur für die LATITUDE-Studie Ergebnisse vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT für die LATITUDE-Studie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Nebenwirkungen – Alanin Aminotransferase erhöht (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt Alanin Aminotransferase erhöht (CTCAE Grad 3–4) lagen nur für die LATITUDE-Studie Ergebnisse vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT in der LATITUDE-Studie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Nebenwirkungen – Aspartat Aminotransferase erhöht (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt Aspartat Aminotransferase erhöht (CTCAE Grad 3–4) lagen nur für die LATITUDE-Studie Ergebnisse vor. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Weitere Endpunkte

Für die Endpunkte symptomatische lokale Progression, schwerwiegende UEs (SUEs), Abbrüche wegen UEs und Flüssigkeitsretention / Ödeme zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Daraus ergibt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren oder höheren Schaden von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT für diese Endpunkte.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleibt ein Beleg, ein Hinweis und Anhaltspunkte für positive Effekte von Abirateron in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Anhaltspunkte für negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes stehen negative Effekte gleichen Ausmaßes gegenüber. Zum anderen liegen für 2 Schadenendpunkte keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Für die STAMPEDE-Studie liegen für mehrere zwar erhobene, aber nicht berichtete Endpunkte keine Ergebnisse vor. Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass diese das Gesamtergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung maßgeblich negativ beeinflussen würden.

Insgesamt gibt es für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateron.

Tabelle 3: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)^b ▪ ggf. in Kombination mit nicht steroidalen Antiandrogenen (Flutamid oder Bicalutamid) 	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten c: Patienten mit Hirnmetastasen oder einem ECOG / WHO Performance Status > 2 wurden in den Studien LATITUDE und STAMPEDE nicht untersucht ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>		

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 Abirateronacetat (im Folgenden Abirateron genannt) in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (P) und einer Androgendeprivationstherapie (ADT; im Folgenden insgesamt genannt als Abirateron-P-ADT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für die Nutzenbewertung von Abirateron die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abirateron

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none">▪ konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)^b▪ ggf. in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten
ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abirateron (Stand zum 17.10.2017)
- bibliografische Recherche zu Abirateron (letzte Suche am 11.10.2017)
- Suche in Studienregistern zu Abirateron (letzte Suche am 10.10.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Abirateron (letzte Suche am 05.01.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
212082PCR3011 (LATITUDE ^b)	ja	ja	nein
STAMPEDE ^c	nein	nein ^d	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 c: Für die Nutzenbewertung relevant ist die Patientenpopulation mit neu diagnostizierter metastasierter Erkrankung der Behandlungsarme A und G der Studie.
 d: Der pU unterstützt gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen die Studie finanziell, ist inhaltlich beratend und in der Manuskripterstellung involviert.
 ADT: Androgendeprivationstherapie; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 vs.: versus

LATITUDE-Studie

Die LATITUDE-Studie ist eine Studie des pU, auf der die Zulassungserweiterung von Abirateron beim neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC basiert, und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

STAMPEDE-Studie

Die STAMPEDE-Studie ist eine Studie Dritter, die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen vom pU finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist. Die Bewertung dieser Studie erfolgt auf Grundlage der publizierten Informationen zu dieser Studie (siehe Abschnitt 2.6 der vorliegenden Nutzenbewertung).

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
LATITUDE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Abirateron + Prednison + ADT (N = 597) Placebo + ADT (N = 602)	Screening: bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod, Nichteinhaltung der Dosierung, Rücknahme der Einverständniserklärung, oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal 60 Monate oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung, oder Studienende	236 Zentren in 34 Ländern in Asien, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, Neuseeland und Südafrika 01/2013–laufend (offene Extensionsphase) Datenschnitt: 31.10.2016	primär: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) sekundär: symptomatische lokale Progression, skelettbezogene Ereignisse, Gesundheitszustand, Schmerz, Fatigue, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Intervention	Vergleich
LATITUDE	Abirateron 1000 mg täglich, oral ^a + Prednison 5 mg, täglich, oral ^b + ADT ^c	Abirateron Placebo täglich, oral + Prednison Placebo täglich, oral + ADT ^c
Vor- und Begleitbehandlung		
Erlaubte Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ maximal 1 Behandlung mit palliativer Strahlentherapie oder chirurgischer Therapie zur Linderung von Symptomen der Metastasierung, durchgeführt bis mindestens 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung ▪ ADT (Chirurgische Kastration oder Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten) innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen 		
Erlaubte Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiandrogene ausschließlich zur Therapie der Flare-Reaktion^d bei Behandlung mit LHRH-Agonisten innerhalb der ersten 2 Wochen nach Zyklustag 1 ▪ Opiate, Analgetika für krebisbedingte Schmerzen^e ▪ Bisphosphonate und Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen ▪ Epeleonen zu Therapie mineralokortikoider Nebenwirkungen ▪ systemische Glukokortikoide sofern klinisch angezeigt bei lebensbedrohlichen medizinischen Umständen ▪ Transfusionen und hämatopoetische Wachstumsfaktoren 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Prüfmedikation außer Abirateron ▪ andere antineoplastische Mittel ▪ Strahlentherapie ▪ 5α-Reduktase-Inhibitoren ▪ Chemotherapie ▪ Immuntherapie 		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
STAMPEDE	Abirateron 1000 mg täglich, oral ^a + Prednison / Prednisolon 5 mg, täglich, oral ^f + ADT ^g	ADT ^g
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 3 Monate vorherige ADT (Chirurgische Kastration oder Gabe von LHRH-Analoga), mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Operation innerhalb 4 Wochen vor Studieneinschluss <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jede Behandlung, die der Prüfartz als angemessen findet (z. B. NSAIDs, Bisphosphonate, Vitamine) ▪ Antiandrogene zur Therapie der Flare-Reaktion^d bei Behandlung mit LHRH-Agonisten 		
<p>a: nicht in Kombination mit Essen einzunehmen b: Dosiserhöhung auf 10 mg täglich bei Mineralokortikoid-bezogenen Nebenwirkungen c: chirurgische Kastration (Orchiektomie) nach lokalen Richtlinien oder Gabe von LHRH-Agonisten; Dosisanpassungen des LHRH-Agonisten waren möglich, um den Testosteronlevel unter Kastrationslevel (< 50 ng/dL) zu halten d: Durch die Gabe von LHRH-Agonisten kommt es kurzzeitig zu einem starken Anstieg der Testosteronkonzentration im Blut. Dies wird als Flare-Reaktion bezeichnet und kann durch die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen behandelt werden. e: nicht mehr als 3 Wochen bei oraler Behandlung oder 7 Tage infolge bei parenteraler Gabe f: Dosiserhöhung auf 10 mg täglich bei Mineralokortikoid-bezogenen Nebenwirkungen, Ersetzung durch Dexamethason 0,5 mg täglich möglich bei biochemischem Therapieversagen g: Chirurgische Kastration (Orchiektomie) oder Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon, NSAID: Nicht steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe, P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

LATITUDE

Die Studie LATITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zum Vergleich einer Behandlung mit Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT (Abirateron-P-ADT) gegenüber einer Behandlung mit ADT plus einer zusätzlichen Gabe von Placebo.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem (innerhalb von 3 Monaten vor Randomisierung) Hochrisiko-mHSPC eingeschlossen. Das Vorliegen eines Hochrisiko-mHSPC war über das Vorhandensein von mindestens 2 der 3 folgenden Hochrisikofaktoren definiert: 1. Gleason-Score ≥ 8 im Primärtumor, 2. ≥ 3 vorhandene Knochenmetastasen und 3. Präsenz von viszerale Metastasen (ohne Zählung von

Lymphknotenmetastasen). Das metastasierte Stadium musste durch die Präsenz von Fernmetastasen nachgewiesen sein. Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Hirnmetastasen, einem metastasierten Rezidiv, eingeschränkter kardialer, hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, Erkrankungen der Nebenniere, unkontrolliertem Bluthochdruck oder einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status > 2.

Als Vorbehandlung durften die Patienten vor Studienbeginn maximal 1-mal eine palliative Strahlentherapie oder chirurgische Therapie zur Linderung von Symptomen des metastasierten Stadiums erhalten haben, sofern diese Behandlung mindestens 28 Tage vor dem 1. Zyklus der Studie erfolgte. Zudem durften die Patienten innerhalb der 3 Monate vor Studienbeginn mit einer ADT vorbehandelt worden sein.

Insgesamt wurden 1209 Patienten bis Dezember 2014 in die Studie eingeschlossen und stratifiziert nach dem Vorhandensein von viszeralen Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0 oder 1 vs. 2) randomisiert. Ein Studienzentrum wurde aufgrund von Nichteinhaltung von Good-Clinical-Practice(GCP)-Richtlinien im Verlauf der Studie ausgeschlossen. Die Daten der 10 Patienten, welche in diesem Studienzentrum behandelt worden waren, wurden für die Auswertung der Studie nicht berücksichtigt. Insgesamt gehen damit Daten von 597 Patienten im Abirateron- und von 602 Patienten im Vergleichsarm in die Auswertung der Studie ein.

Die Behandlung der Patienten in der LATITUDE-Studie erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Abirateron in der vorliegenden Indikation [3]. Die Wahl der geeigneten ADT-Therapie für den Patienten (chirurgisch oder medikamentös mittels Gabe von LHRH-Agonisten) war der behandelnden Ärztin / dem behandelnden Arzt freigestellt. Die behandelnde Ärztin / der behandelnde Arzt konnte zudem Dosisanpassungen des LHRH-Agonisten vornehmen um die Testosteron-Blutwerte des Patienten unter Kastrationsniveau zu halten. Die Behandlung sollte bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Entscheidung des behandelnden Arztes durchgeführt werden.

Die LATITUDE- Studie wurde am 25.01.2013 initiiert und nach dem positiven Ergebnis einer geplanten Interimsanalyse für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben (Datenschnitt 31.10.2016) vorzeitig beendet. Noch in der Studie eingeschlossene Patienten konnten in einer offenen Extensionsphase vom Vergleichsarm in den Abirateronarm wechseln und die Prüfmedikation bis Progression erhalten. Die Patienten der Studie werden nach Progression oder Abbruch der Behandlung mit Abirateron für die Auswertung des Gesamtüberlebens bis zu 60 Monate insgesamt oder bis zum Studienende nachbeobachtet.

Co-primäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren skelettbezogene

Ereignisse, symptomatische lokale Progression, Schmerz, Fatigue, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

STAMPEDE

Studiendesign

Die STAMPEDE-Studie ist eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstofftherapien [4].

In die STAMPEDE-Studie werden Patienten mit Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige ADT-Behandlung geplant ist, und deren Krankheitsbild einem der 3 folgenden Gruppen entsprach: 1. neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten, 2. neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten, 3. rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und/oder Operation vorbehandelt ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Patienten der Gruppe 1 mit Fernmetastasen relevant (siehe unten „Relevante Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie“). Die Patienten aus Gruppe 1 und 2 durften innerhalb von 3 Monaten vor Studienbeginn eine ADT-Behandlung erhalten haben. Patienten mit Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, oder einem Weltgesundheitsorganisation (WHO) Performance-Status > 2 , werden nicht in die Studie eingeschlossen.

Begonnen wurde die STAMPEDE-Studie im Jahr 2005 mit insgesamt 6 Studienarmen. Der Arm A untersucht die Gabe einer ADT, die weiteren Arme B bis F untersuchen verschiedene Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen bestehend aus Zoledronsäure, Docetaxel oder Celecoxib. Im Jahr 2011 wurde mit dem Arm G ein Vergleichsarm mit Abirateron-P-ADT ergänzt, wobei als Begleitbehandlung sowohl Prednison als auch Prednisolon erlaubt waren. Mittlerweile umfasst die Studie noch 4 weitere Studienarme (H, J, K und L).

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Vergleich zwischen dem Studienarm G (Abirateron-P-ADT) und dem Studienarm A (ADT, im Folgenden auch als Vergleichsarm bezeichnet) relevant. Von November 2011 bis Januar 2014 wurden 1917 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden parallelen Studienarme randomisiert. Dabei wurden 960 Patienten dem Abirateron-P-ADT-Arm und 957 Patienten dem Vergleichsarm (ADT) zugeteilt. Die Randomisierung ist damit abgeschlossen, die Behandlung und Beobachtung der Patienten in diesen Studienarmen dauert aber noch an.

Die Behandlung mit Abirateron und Prednison / Prednisolon in Arm G der STAMPEDE-Studie erfolgt nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Abirateron in der vorliegenden Indikation [3]. Die ADT-Behandlung in der STAMPEDE-Studie kann chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von LHRH-

Agonisten oder -Antagonisten erfolgen, die Wahl der ADT-Therapie ist dabei dem behandelnden Arzt freigestellt. Die Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Arztes behandelt und nach Progression oder Abbruch der Behandlung bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zum Tod nachbeobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen zum Datenschnitt vom 10.02.2017 betrachtet. Weitere Datenschnitte für den relevanten Vergleich wurden bisher noch nicht publiziert.

Co-primäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben und Überleben ohne Therapieversagen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren (symptomatische) skelettbezogene Ereignisse, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur eine bestimmte Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie relevant. Dies wird im Folgenden erläutert.

Relevante Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind gemäß der Zulassungsvoraussetzung von Abirateron nur die Daten der Teilpopulation der Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-hormonsensitivem Prostatakarzinom und Fernmetastasen relevant. In die STAMPEDE-Studie wurden aber sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten ohne Fernmetastasen eingeschlossen. Der pU legt deshalb eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE, nämlich derjenigen Patienten mit Fernmetastasen, vor (im Folgenden als M1-Patientenpopulation bezeichnet). Diese umfasst 500 Patienten des Abirateron-P-ADT-Arms (Arm G) und 502 Patienten des ADT-Arms (Arm A) der STAMPEDE-Studie. Daten für die M1-Patientenpopulation liegen in einer Vollpublikation [5] und einer metaanalytischen Auswertung der Studien STAMPEDE und LATITUDE [6] vor.

In der M1-Patientenpopulation weisen ca. 94 % der Patienten ein neu diagnostiziertes, fernmetastasiertes Prostatakarzinom auf. Der Anteil der Patienten mit einem bereits rezidierten Prostatakarzinom – und somit nicht der Zielpopulation entsprechend – war mit 7 % im Abirateron-P-ADT-Arm bzw. 5,2 % im ADT-Arm vergleichsweise gering (siehe Tabelle 10), und stellt das Heranziehen der Daten der gesamten M1-Patientenpopulation somit nicht infrage.

Erfüllung des Hochrisikokriteriums

Abirateron wurde für die Anwendung beim Hochrisiko-mHSPC zugelassen. In der Fachinformation zu Abirateron wird das Kriterium eines Hochrisikos nicht spezifisch definiert und es liegt auch keine einheitlich akzeptierte Definition, zum Beispiel aus Leitlinien vor. In der Fachinformation von Abirateron wird jedoch auf die in der LATITUDE-Studie

angewandten Kriterien verwiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Hochrisikodefinition der LATITUDE-Studie als maßgeblich zugrunde gelegt.

In der LATITUDE-Studie war das Hochrisikokriterium definiert als das Vorhandensein von mindestens 2 der 3 folgenden Risikofaktoren:

- Gleason-Score ≥ 8 im Primärtumor
- ≥ 3 Knochenmetastasen
- viszerale Metastasen (ohne Zählung von Lymphknotenmetastasen)

Aus den veröffentlichten Patientencharakteristika der M1-Patientenpopulation der Studie STAMPEDE geht nicht eindeutig hervor, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die der Hochrisikodefinition der Zulassungsstudie LATITUDE entsprechen. Daher werden die Patientencharakteristika der LATITUDE-Studie und der M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie in Tabelle 8 vergleichend dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich Hochrisikofaktoren – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie Charakteristika Kategorie	LATITUDE	STAMPEDE (M1 Patientenpopulation)
	N = 1199	N = 1002
Gleason-Score, n (%)		
≤ 7	29 (2,4) ^a	234 (23,4) ^a
8–10	1170 (97,6) ^a	737 (73,6) ^a
unbekannt	0 (0)	31 (3,1) ^a
Knochenmetastasen, n (%)		
0	13 (1,1)	120 (12) ^a
1–2	15 (1,3)	k. A.
3–10	410 (34,2)	k. A.
11–20	206 (17,2)	k. A.
> 20	555 (46,3)	k. A.
≥ 3	1171 (97,7) ^a	k. A.
betroffene Bereiche der Metastasierung, n (%)		
Knochen	1165 (97,4)	882 (88,0) ^a
Leber	62 (5,2)	15 (1,5) ^a
Lunge	145 (12,1)	42 (4,2) ^a
Lymphknoten	570 (47,7)	292 (29,1) ^a
viszeral Gesamt	228 (19,0)	k. A.
andere ^b	k. A.	49 (4,9) ^a
a: Daten zur Anzahl der Patienten und zu Prozentangaben beruhen auf eigenen Berechnungen anhand der Angaben in Modul 4 A		
b: alle anderen Bereiche exklusive Knochen, Leber, Lunge und Lymphknoten		
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten		

Die Erfüllung des Kriteriums des Hochrisiko-mHSPC ergibt sich für die Studienpopulation der Studie LATITUDE vor allem durch die 2 Kriterien einer hohen Anzahl an Patienten mit ≥ 3 Knochenmetastasen (1171 von 1199 [97,7 %] Patienten) und / oder einem Gleason-Score ≥ 8 (1170 von 1199 [97,6 %] Patienten).

Der Anteil der Patienten mit vorhandenen Knochenmetastasen ist in der M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie mit 882 von 1002 (88 %) Patienten ebenfalls sehr hoch, wobei Angaben zur Anzahl der Knochenmetastasen pro Patient fehlen.

Auch der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 ist mit 737 von 1002 (73,6 %) Patienten in der M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie zwar insgesamt relativ hoch, ist jedoch im Vergleich zur LATITUDE-Studie (97,6 %) vergleichsweise niedriger. Die Patientenpopulationen der LATITUDE-Studie und die M1-Population der STAMPEDE-Studie werden in Bezug auf dieses Merkmal dennoch als hinreichend vergleichbar angesehen, zumal eine selbst durchgeführte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in der LATITUDE-Studie und der M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie keine Effektmodifikation für das Merkmal Gleason-Score zeigt (≥ 8 vs. < 8 , siehe Abbildung 1 in Anhang A).

Einbezug der Studien in die Ableitung des Zusatznutzens

Insgesamt bildet die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie, trotz der beschriebenen Unsicherheiten, die Zielpopulation hinreichend ab und wird zusätzlich zur LATITUDE-Studie in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Im Vergleich der beiden Studien entsprechen die Patienten der LATITUDE-Studie jedoch eher der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung als die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie.

Die Ergebnisse der LATITUDE- und der M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie werden in der vorliegenden Nutzenbewertung metaanalytisch zusammengefasst. Grundsätzlich werden die Ergebnisse der LATITUDE- und STAMPEDE-Studie gemeinsam betrachtet. Bei maßgeblicher Heterogenität der Ergebnisse wird jedoch primär die LATITUDE-Studie für Nutzensaussagen herangezogen, da die Patientenpopulation der LATITUDE-Studie der Zielpopulation ähnlicher ist.

Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie Endpunkt	
LATITUDE	
Mortalität Gesamtüberleben	nach Behandlungsende alle 4 Monate bis zu 60 Monate insgesamt oder bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Ende der Studie
Morbidität Gesundheitszustand	ab Studienbeginn monatlich für die ersten 13 Behandlungsintervalle von 28 Tagen, danach alle 2 Monate, nach Behandlungsende alle 4 Monate bis insgesamt 12 Monate
sonstige Morbiditätsendpunkte	ab Studienbeginn monatlich für die ersten 13 Behandlungsintervalle von 28 Tagen, danach alle 2 Monate, bis 30 Tage nach Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	ab Studienbeginn monatlich für die ersten 13 Behandlungsintervalle von 28 Tagen, danach alle 2 Monate, bis 30 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen	kontinuierlich ab Studienbeginn bis 30 Tage nach Behandlungsende
STAMPEDE	
Mortalität Gesamtüberleben	ab Studienbeginn Beobachtung alle 6 Wochen für 6 Monate, dann alle 12 Wochen bis 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach jährlich bis Rücknahme der Einverständniserklärung
Morbidität	ab Studienbeginn Beobachtung alle 6 Wochen für 6 Monate, dann alle 12 Wochen bis 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach jährlich bis Rücknahme der Einverständniserklärung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	ab Studienbeginn Beobachtung alle 6 Wochen für 6 Monate, dann alle 12 Wochen bis 2 Jahre, dann alle 6 Monate bis 5 Jahre, danach jährlich bis Rücknahme der Einverständniserklärung
Nebenwirkungen	kontinuierlich ab Studienbeginn
ADT: Androgendeprivationstherapie; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

In der LATITUDE-Studie sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 30 Tage, bzw. zuzüglich 1 Jahr für den Gesundheitszustand erhoben werden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

In der STAMPEDE-Studie werden die Patienten endpunktübergreifend bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod beobachtet. Geplante Beobachtungen finden ab

Studienbeginn alle 6 Wochen für 6 Monate, dann alle 12 Wochen für 2 Jahre, alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und danach jährlich statt. Nebenwirkungen werden ab Studienbeginn für mindestens 2 Jahre erhoben.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Abirateron-P-ADT	ADT^a
Charakteristika		
Kategorie		
LATITUDE	N ^b = 597	N ^b = 602
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	68 [38; 89]	67 [33; 92]
Region, n (%)		
Ost-Europa	214 (35,8)	217 (36,0)
West-Europa	155 (26,0)	162 (26,9)
Asien	124 (20,8)	121 (20,1)
Rest der Welt	104 (17,4)	102 (16,9)
Zeit zwischen Diagnose bis zur ersten Studienmedikation [Monate]		
Median [Min; Max]	1,8 [0; 3]	2,0 [0; 4]
Gleason-Score bei Diagnosestellung, n (%)		
< 7	4 (0,7)	1 (0,2)
7	9 (1,5)	15 (2,5)
8	267 (44,7)	281 (46,7)
9	280 (46,9)	264 (43,9)
10	37 (6,2)	41 (6,8)
Stadium der Metastasierung, n (%)		
M1 ^c	597 (100)	602 (100)
Lokalisation der Metastasen n (%)		
Knochen	580 (97,3)	585 (97,5)
Leber	32 (5,4)	30 (5,0)
Lunge	73 (12,2)	72 (12,0)
Lymphknoten	283 (47,5)	287 (47,8)
Prostatagewebe	151 (25,3)	154 (25,7)
viszerales Gewebe	18 (3,0)	13 (2,2)
Weichteilgewebe	9 (1,5)	15 (2,5)
andere	2 (0,3)	0 (0,0)
Anzahl Knochenmetastasen, n (%)		
0	6 (1,0)	7 (1,2)
1–2	5 (0,8)	10 (1,7)
3–10	202 (33,8)	208 (34,6)
11–20	109 (18,3)	97 (16,1)
> 20	275 (46,1)	280 (46,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Studie	Abirateron-P-ADT	ADT ^a
Charakteristika		
Kategorie		
ECOG Performance Status, n (%)		
0	326 (54,6)	331 (55,0)
1	245 (41,0)	255 (42,4)
2	26 (4,4)	16 (2,7)
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), n (%) ^d		
0–1	284 (49,8)	288 (49,7)
2–3	123 (21,6)	137 (23,7)
≥ 4	163 (28,6)	154 (26,6)
Median [Min; Max]	2,0 [0; 10]	2,0 [0; 10]
Mittelwert (SD)	2,2 (2,5)	2,2 (2,4)
Patienten mit Vortherapie des Prostatakarzinoms vor Studienbeginn, n (%)	560 (93,8)	560 (93,0) ^e
Art der Vortherapie, n (%)		
Operation	22 (3,7)	23 (3,8)
Strahlentherapie	19 (3,2)	26 (4,3)
Hormontherapie ^f	559 (93,6)	558 (92,7)
LHRH-basierte Therapie ^g	449 (75,2)	450 (74,8)
Orchiektomie	73 (12,2)	71 (11,8)
Antiandrogene	373 (62,5)	371 (61,6)
andere ^h	7 (1,2)	10 (1,7)
Therapieabbruch, n (%)	340 (57,0)	490 (81,4)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
STAMPEDE	N ⁱ = 500	N ⁱ = 502
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	67 [42; 85]	67 [39; 84]
Region, n (%)		
West-Europa ⁱ	500 (100)	502 (100)
Zeit seit Diagnose [Tage]		
Median [Min; Max]	2,5 [0; 177]	2,3 [0; 160]
Gleason-Score bei Diagnosestellung, n (%)		
< 7	115 (23,0)	119 (23,7)
8 bis 10	364 (72,8)	373 (74,3)
unbekannt	21 (4,2)	10 (2,0)
Stadium der Metastasierung, n (%)		
M1 ^c	500 (100) ^e	502 (100) ^e
Stadium der Erkrankung, n (%)		
neu diagnostiziert	465 (93,0)	476 (94,8)
rezidiv erkrankt	35 (7,0)	26 (5,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Studie	Abirateron-P-ADT	ADT^a
Charakteristika		
Kategorie		
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Knochen	434 (86,8)	448 (89,2)
Leber	7 (1,4)	8 (1,6)
Lunge	21 (4,2)	21 (4,2)
Lymphknoten	142 (28,4)	150 (29,9)
Prostatagewebe	k. A.	k. A.
viszerales Gewebe	k. A.	k. A.
Weichteilgewebe	k. A.	k. A.
andere	23 (4,6)	26 (5,2)
Anzahl Knochenmetastasen, n (%)		
0	k. A.	k. A.
1–2	k. A.	k. A.
3–10	k. A.	k. A.
11–20	k. A.	k. A.
> 20	k. A.	k. A.
WHO Performance Status, n (%)		
0	374 (74,8)	370 (73,7)
1	119 (23,8)	125 (24,9)
2	7 (1,4)	7 (1,4)
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), n (%)	k. A.	k. A.
Patienten mit Vortherapie des Prostatakarzinoms vor Studienbeginn, n (%)	k. A.	k. A.
Art der Vortherapie		
Operation	k. A.	k. A.
Strahlentherapie	k. A.	k. A.
Hormontherapie ^{f, k}	k. A.	k. A.
LHRH-basierte Therapie ^g	496 (99,2)	495 (98,6)
Orchiektomie	3 (0,6)	3 (0,6)
Bicalutamide / Antiandrogene allein	0 (0)	1 (0,2)
duale Androgenblockade ^l	1 (0,2)	3 (0,6)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

<p>a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT b: Anzahl randomisierter Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c: TNM-Klassifikationssystem: M1 = Erkrankung mit Fernmetastasen d: n = 570 im Abirateron-P-ADT-Arm und n = 579 im ADT-Arm e: eigene Berechnung f: Patienten konnten mehrere Medikationen gleichzeitig erhalten g: Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten h: unter anderem Östrogene und Glukokortikoide i: Anzahl randomisierter Patienten in der relevanten Teilpopulation; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant j: Studienzentren liegen ausschließlich im westeuropäischen Raum (Großbritannien und Schweiz) k: aus veröffentlichten Daten in Ryzdewska 2017 geht nicht hervor, ob es sich hier um Vortherapie oder Begleittherapie handelt oder ob diese gleichzusetzen sind l: Kombination aus LHRH-basierter Therapie und Antiandrogenen ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor Nodus (Lymphknoten) Metastasen; vs.: versus; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten sind innerhalb der Studien zwischen den einzelnen Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Zwischen den Studien gibt es leichte Unterschiede.

Die Patienten hatten bei Aufnahme in die Studien ein medianes Alter von ca. 67 Jahren erreicht und wurden im Median etwa 2 Monate vor Studienbeginn mit metastasiertem Prostatakarzinom neu diagnostiziert. Der Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 , als Maß für die Entartung der Zellen im Primärtumor, lag in der Studie LATITUDE (ca. 97 %) höher als in der Studie STAMPEDE (ca. 76 %). Auch der Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen war in der Studie LATITUDE (ca. 97 %) höher als in der Studie STAMPEDE (ca. 88 %). In beiden Studien hatten nahezu alle Patienten, gemessen am ECOG- (LATITUDE) beziehungsweise WHO- (STAMPEDE) Performance Status, einen guten oder sehr guten Allgemeinzustand. Während in der Studie LATITUDE ca. 49 % der Patienten bei Diagnose nicht von sehr starken Schmerzen betroffen waren, liegen für die Studie STAMPEDE keine entsprechenden Angaben vor.

Im Vergleich zur Patientenpopulation der LATITUDE-Studie erscheint die Erkrankung bei den Patienten der STAMPEDE-Studie weniger weit fortgeschritten.

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Abirateron-P-ADT	ADT ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
LATITUDE	N = 597	N = 602
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	24,0 [0,1; 43,0]	14,3 [0,7; 42,6]
Mittelwert (SD)	22,3 (11,5)	16,1 (10,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	30,9 [0,1; 43,5]	29,7 [1,4; 43,5]
Mittelwert (SD)	26,2 (9,9)	23,6 (10,1)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
STAMPEDE	N = 500	N = 502
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate] ^b		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT b: mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben – und damit voraussichtlich auch für alle anderen Endpunkte – in beiden Armen zusammengerechnet = 41 Monate ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

In der LATITUDE-Studie ist die mediane Behandlungsdauer für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm stark unterschiedlich (24,0 vs. 14,3 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den beiden Studienarmen hingegen vergleichbar (30,9 vs. 29,7 Monate), da dieser auch nach Behandlungsende bis zu 60 Monate insgesamt oder bis zum Tod nachbeobachtet wurde. Für die weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen Angaben zu den Beobachtungsdauern. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen und den im Vergleich zum Gesamtüberleben kürzeren Nachbeobachtungszeiten (30 Tage bzw. 12 Monate) ist für diese Endpunkte – anders als für den Endpunkt Gesamtüberleben – davon auszugehen, dass sich neben den unterschiedlichen Behandlungsdauern auch die Beobachtungsdauern zwischen den

Studienarmen unterscheiden. Dementsprechend sind Auswertungen, die auf relativen Risiken basieren, für alle Endpunkte – außer für den Endpunkt Abbruch wegen UE – für die vorliegende Bewertung nicht aussagekräftig. Die Bewertung erfolgt daher anhand der Ereigniszeitanalysen.

Für die STAMPEDE-Studie liegen keine Angaben zur tatsächlichen Behandlungs- oder Beobachtungsdauer für die beiden Behandlungsarme der relevanten Teilpopulation vor. Da die Beobachtungsdauer in dieser Studie aber nicht von einer Krankheitsprogression abhängig gemacht wird, sind die tatsächlichen Beobachtungsdauern zwischen den beiden Armen vermutlich vergleichbar. Über beide Arme gerechnet betrug die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben und damit für alle Endpunkte zum betrachteten Datenschnitt 41 Monate.

Insgesamt wurden die Patienten in der STAMPEDE-Studie mit 41 Monaten im Median also deutlich länger beobachtet als in der LATITUDE-Studie (30,9 bzw. 29,7 Monaten für das Gesamtüberleben und geschätzten 25,0 bzw. 15,3 Monaten für alle anderen Endpunkte).

Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
LATITUDE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
STAMPEDE	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	niedrig

a: unvollständige Berichterstattung
 ADT: Androgendeprivationstherapie; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die LATITUDE-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die STAMPEDE-Studie liegt eine unvollständige Berichterstattung vor. Es fehlen ohne nähere Erläuterung zum Beispiel sämtliche geplante Auswertungen zu den Endpunkten EuroQol 5 Dimensions 5 Levels (EQ-5D-5L) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire -Core30 und -Prostate25 (EORTC QLQ-C30 und -PR25). Es ist unklar, ob das Nichtberichten der Ergebnisse ergebnisgesteuert

erfolgte. Das Verzerrungspotenzial wird dennoch, trotz der fehlenden Daten, auf Studienebene als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die STAMPEDE-Studie ebenfalls als niedrig bewertet, ohne auf die nicht berichteten Ergebnisse der oben genannten Patientenfragebogen einzugehen.

Das Problem der fehlenden Daten wird endpunktspezifisch und in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign der STAMPEDE-Studie ergeben, werden, falls relevant, ebenfalls beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben (Abschnitt 2.4).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische lokale Krankheitsprogression
 - skelettbezogene Ereignisse
 - Gesundheitszustand (erhoben anhand der visuellen Analogskala [VAS] des Fragebogens EQ-5D)
 - Schmerz (erhoben anhand des Fragebogens BPI-SF in der LATITUDE-Studie und der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der STAMPEDE-Studie)
 - Fatigue (erhoben anhand des Fragebogens Brief Fatigue Inventory [BFI] in der LATITUDE-Studie und der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30-Fragebogens in der STAMPEDE-Studie)
 - Weitere Endpunkte zur Symptomatik (erhoben anhand der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -PR25)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Fragebogen Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate [FACT-P] und EORTC QLQ-C30)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

- Abbruch wegen UE
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Endpunkte														
	Gesamtüberleben	Morbidity: symptomatische lokale Krankheitsprogression ^a	Morbidity: skelettbezogene Ereignisse ^b	Morbidity: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L)	Morbidity: Schmerz (BPI-SF und EORTC QLQ-C30)	Morbidity: Fatigue (BFI und EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 / -PR25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)	Flüssigkeitsretention / Ödeme ^c	Herzinsuffizienz ^d	Ischämische Herzerkrankungen ^e	Weitere häufige UEs ^f
LATITUDE	j	j	j	j	j ^g	j ^h	j	n ⁱ	j	j	j	j	n ^j	n ^j	j
STAMPEDE	j	n ⁱ	j	n ^k	n ^l	n ^l	n ⁱ	n ^k	n ^k	n ^k	n ^m	n ⁿ	n ⁿ	n ⁿ	n ^m

a: Harnröhrenobstruktion oder Blasenauflassobstruktion, die eine medizinische Behandlung erfordert.
 b: Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe am Knochen
 c: In der Studie prädefinierte UEs, entsprechend der MedDRA SMQs Haemodynamisches Oedem, Effusionen und Flüssigkeitsüberlastung
 d: Untergruppierung des prädefinierten UE Herzerkrankungen anhand der MedDRA SMQ Herzinsuffizienz
 e: Untergruppierung des prädefinierten UE Herzerkrankungen anhand der aggregierten MedDRA SMQs Ischemische Herzerkrankungen und Herzinfarkt
 f: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Hypokaliämie (PT, CTCAE Grad 3–4); erhöhte ALT (PT, CTCAE Grad 3–4); erhöhte AST (PT, CTCAE Grad 3–4)
 g: Endpunkt nur über den BPI-SF erhoben
 h: Endpunkt nur über den BFI erhoben
 i: Endpunkt nicht erhoben
 j: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 k: Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet
 l: Endpunkt wurde nur mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben; es werden jedoch keine Ergebnisse berichtet
 m: Endpunkt erhoben, aber für die relevante Teilpopulation nicht berichtet
 n: Separate Auswertungen für diese Endpunkte waren für die STAMPEDE-Studie nicht geplant
 ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; j: ja; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtüberleben	Morbidität: symptomatische lokale Krankheitsprogression ^a	Morbidität: skelettbezogene Ereignisse ^b	Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L)	Morbidität: Schmerz (BPI-SF und EORTC QLQ-C30)	Morbidität: Fatigue (BFI und EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 / -PR25)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)	Flüssigkeitsretention / Ödeme ^c	Herzinsuffizienz ^d	Ischämische Herzerkrankungen ^e	Weitere häufige UEs ^f	
LATITUDE	N	N	H ^g	H ^g	H ^g	H ^h	H ^h	H ^g	– _i	H ^g	N	H ^g	H ^g	– _j	– _j	H ^g	
STAMPEDE	N	N	– _i	N	– _k	– _l	– _l	– _i	– _k	– _k	– _k	– _m	– _n	– _n	– _n	– _m	

a: Harnröhrenobstruktion oder Blasenauflassobstruktion, die eine medizinische Behandlung erfordert.
 b: Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe am Knochen
 c: In der Studie prädefinierte UEs, entsprechend der MedDRA SMQs Haemodynamisches Oedem, Effusionen und Flüssigkeitsüberlastung
 d: Untergruppierung des prädefinierten UE Herzerkrankungen anhand der MedDRA SMQ Herzinsuffizienz
 e: Untergruppierung des prädefinierten UE Herzerkrankungen anhand der aggregierten MedDRA SMQs Ischemische Herzerkrankungen und Herzinfarkt
 f: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): Hypokaliämie (PT, CTCAE Grad 3–4); erhöhte ALT (PT, CTCAE Grad 3–4); erhöhte AST (PT, CTCAE Grad 3–4)
 g: potenziell informative Zensurierung bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer
 h: Endpunkt Schmerz: Erhebung über BPI-SF, Endpunkt Fatigue: Erhebung über BFI; unvollständige Beobachtungen: hoher und stark unterschiedlicher Anteil von Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (Abirateron-P-ADT-Arm 35 % vs. ADT-Arm 61,3 %), bei denen im Studienverlauf aufgrund einer Krankheitsprogression die Beobachtung beendet wurde (zunehmend unterschiedliche Rücklaufquoten in den Therapiearmen); für die Operationalisierung stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3): potenziell informative Zensurierung bei unterschiedlicher Beobachtungsdauer
 i: Endpunkt nicht erhoben
 j: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung
 k: Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet
 l: Endpunkt wurde nur mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben; es werden jedoch keine Ergebnisse berichtet
 m: Endpunkt erhoben, aber für die relevante Teilpopulation nicht berichtet
 n: Endpunkt nicht ausgewertet

ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-PR25: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben (LATITUDE- und STAMPEDE-Studie) als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die LATITUDE-Studie sind die Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern stark verkürzt und unterscheiden sich zudem zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wird diese in den Behandlungsgruppen unterschiedlich starke Verkürzung der Beobachtungsdauer durch die Krankheitsprogression gesteuert, wodurch informative Zensierung bei den Überlebenszeitanalysen in einem deutlichen Umfang möglich ist. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial für alle weiteren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UE) als hoch bewertet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Problem von unterschiedlichen Beobachtungszeiten aufgrund der informativen Zensierungen nur für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen in die Bewertung des Verzerrungspotenzials miteinbezieht.

Für die STAMPEDE-Studie, nicht aber für die LATITUDE-Studie (siehe oben), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt (symptomatische) skelettbezogene Ereignisse als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Für weitere Endpunkte (außer dem Gesamtüberleben) wurden für die Studie keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse vorgelegt.

Abschließende Bewertung der Aussagesicherheit

In die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte geht die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte ein. Es wird berücksichtigt, ob die Ergebnisse in nur einer oder in beiden Studien vorliegen. Zudem entsprechen – wie in Abschnitt 2.3.1 erläutert – die Patienten der LATITUDE-Studie eher der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung. Bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse wird ein Zusatznutzen daher primär aus dieser Studie abgeleitet. Daraus ergibt sich für die vorliegende Nutzenbewertung die folgende Einschätzung:

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben und skelettbezogene Ereignisse maximal ein Beleg, für den Endpunkt Abbruch wegen UE maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abirateron-P-ADT mit ADT bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Eigene Metaanalysen finden sich in Anhang A. Kaplan-Meier Kurven zu den mittels Ereigniszeitanalysen ausgewerteten Endpunkten befinden sich in Anhang B. Ergebnisse zu

häufigen UE der LATITUDE-Studie sind in Anhang C dargestellt. Für die STAMPEDE-Studie liegen keine systematischen Auswertungen für aufgetretene UE in der relevanten M1-Patientenpopulation vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT ^a		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 169 (28,3)	602	34,7 [33,05; n. e.] 237 (39,4)	0,62 [0,51; 0,76]; < 0,001 ^b
STAMPEDE	500	n. e. [n. e.; n. e.] 150 (30,0)	502	48 [n. e.; n. e.] 218 (56,0)	0,61 [0,49; 0,75]; 0,001 ^c
Gesamt ^d					0,62 [0,53; 0,71]; < 0,001 ^e
Morbidität					
symptomatische lokale Krankheitsprogression					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (5,5)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (6,1)	0,67 [0,42; 1,08]; 0,101 ^{b, f}
STAMPEDE			Endpunkt nicht erhoben		
skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt)					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 98 (16,4)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 125 (20,8)	0,70 [0,54; 0,92]; 0,009 ^b
STAMPEDE ^g	500	n. e. [n. e.; n. e.] 102 (20,4) ^{e, f}	502	n. e. [n. e.; n. e.] 184 (36,7) ^{e, f}	0,45 [0,36; 0,58] ^c ; k. A.
Gesamt ^e			Heterogenität ^e Q = 6,01; df = 1; p = 0,014; I ² = 83,4 %		
Komponente des kombinierten Endpunkts (Studie LATITUDE)					
klinische oder pathologische Frakturen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 28 (4,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 25 (4,2)	1,19 [0,67; 2,11]; 0,545 ^b
Rückenmarks-kompression	597	n. e. [n. e.; n. e.] 22 (3,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 24 (4,0)	0,84 [0,47; 1,50]; 0,562 ^b
palliative Bestrahlung am Knochen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (11,2)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 99 (16,4)	0,60 [0,44; 0,82]; 0,001 ^b
chirurgische Eingriffe am Knochen	597	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (0,7)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (0,8)	0,74 [0,20; 2,77]; 0,656 ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25) ^h					
LATITUDE			Endpunkt nicht erhoben		
STAMPEDE			Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet		

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT ^a		Abirateron-P-ADT vs. ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					
LATITUDE	597	9,2 [k. A.] 365 (61,1)	602	5,6 [k. A.] 405 (67,3)	0,81 [0,70; 0,94]; 0,004 ⁱ
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
LATITUDE	597	12,9 [k. A.] 343 (57,5)	602	8,3 [k. A.] 371 (61,6)	0,83 [0,72; 0,97]; 0,015 ⁱ
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) – Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
LATITUDE	597	n. e. [n. e.; n. e.] 173 (29,0)	602	n. e. [n. e.; n. e.] 228 (37,9)	0,63 [0,52; 0,77]; < 0,001 ^b
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
Schmerz (EORTC QLQ-C30 Schmerzskala)					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
erhoben durch FACT-P					
LATITUDE					
Gesamtscore, Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	597	12,9 [k. A.] 347 (58,1)	602	8,3 [k. A.] 369 (61,3)	0,85 [0,74; 0,99]; 0,035 ⁱ
PCS, Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	8,3 [k. A.] 375 (62,8)	602	5,6 [k. A.] 404 (67,1)	0,81 [0,70; 0,93]; 0,003 ⁱ
physisches Wohlbefinden (PWB), Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	14,4 [k. A.] 343 (57,5)	602	7,4 [k. A.] 385 (64,0)	0,75 [0,65; 0,87]; < 0,001 ⁱ
soziales Wohlbefinden (SFWB), Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	3,8 [k. A.] 394 (66,0)	602	5,5 [k. A.] 376 (62,5)	1,06 [0,92; 1,23]; 0,394 ⁱ
emotionales Wohlbefinden (EWB), Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	16,1 [k. A.] 325 (54,4)	602	10,2 [k. A.] 323 (53,7)	0,92 [0,79; 1,08]; 0,311 ⁱ

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT ^a		Abirateron-P-ADT vs. ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
funktionales Wohlbefinden (FWB), Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	597	7,4 [k. A.] 385 (64,5)	602	5,5 [k. A.] 396 (65,8)	0,89 [0,78; 1,03]; 0,117 ⁱ
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben				
erhoben durch EORTC QLQ-C30 ^j					
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben				
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
LATITUDE	597	1,1 [k. A.] 558 (93,5)	602	1,4 [k. A.] 557 (92,5)	–
STAMPEDE	k. A.				
SUEs					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 165 (27,6)	602	n. e. [k. A.] 146 (24,3)	0,85 [0,68; 1,07]; 0,169 ^j
STAMPEDE	k. A.				
schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)					
LATITUDE	597	13,9 [k. A.] 374 (62,6)	602	20,2 [k. A.] 287 (47,7)	1,26 [1,08; 1,48]; 0,003 ^j
STAMPEDE	k. A.				
Abbrüche wegen UEs					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 73 (12,2)	602	n. e. [k. A.] 61 (10,1)	RR: 1,21 [0,88; 1,66]; 0,272
STAMPEDE	k. A.				
spezifische UEs					
Flüssigkeitsretention / Ödeme					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 74 (12,4)	602	n. e. [k. A.] 68 (11,3)	0,96 [0,69; 1,33]; 0,783 ^k
STAMPEDE	k. A.				
Herzinsuffizienz					
LATITUDE	keine verwertbaren Daten ^l				
STAMPEDE	k. A.				

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT		ADT ^a		Abirateron-P-ADT vs. ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ischämische Herzerkrankungen					
LATITUDE	keine verwertbaren Daten ^l				
STAMPEDE	k. A.				
Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4)					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 62 (10,4)	602	n. e. [k. A.] 8 (1,3)	6,32 [3,02; 13,21]; < 0,001 ^k
STAMPEDE	k. A.				
Alanin Aminotransferase (ALT) (CTCAE Grad 3–4) erhöht					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 33 (5,5)	602	n. e. [k. A.] 8 (1,3)	3,99 [1,84; 8,65]; < 0,001 ^k
STAMPEDE	k. A.				
Aspartat Aminotransferase (AST) (CTCAE Grad 3–4) erhöht					
LATITUDE	597	n. e. [k. A.] 26 (4,4)	602	n. e. [k. A.] 9 (1,5)	2,72 [1,27; 5,80]; 0,010 ^k
STAMPEDE	k. A.				

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

<p>a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT b: HR und 95 %-KI aus Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja / nein) und ECOG Performance Status (0 / 1 versus 2); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank Test c: HR und 95 %-KI aus Cox-Modell stratifiziert nach Alter bei Randomisierung, Präsenz von Metastasen, geplante Radiotherapie, Lymphknotenmetastasen, WHO Status, Langzeitbehandlung mit Analgetika d: aus Metaanalyse mit festem Effekt e: eigene Berechnung f: symptomatische lokale Progression: Angaben stammen aus Modul 4 A (stratifizierte Auswertung) und weichen von den Angaben in den Studienunterlagen ab, wobei für diese nicht klar gekennzeichnet war, ob es sich ebenfalls um stratifizierte Auswertungen handelt; skelettbezogene Ereignisse: Angaben stammen aus James 2017 [5] und weichen von Modul 4 A ab, was vermutlich auf einem Übertragungsfehler des pU basiert g: definiert als symptomatische skelettbezogene Ereignisse: pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression oder als Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs wegen Knochenschmerzen; keine Ergebnisse für die einzelnen Komponenten vorhanden h: Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet 8 relevante Morbiditätspunkte, davon sind 4 Symptomskalen. Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde in der STAMPEDE-Studie das Zusatzmodul QLQ-PR25 erhoben, welches 4 weitere Prostatakarzinom-spezifische Symptomskalen und 2 Funktionsskalen beinhaltet. i: HR, 95 %-KI und p-Wert aus Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (ja / nein) und ECOG Performance Status (0 / 1 versus 2) j: Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet in Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 5 Funktionsskalen und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus. k: HR, 95 %-KI und p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Modell l: keine Ereigniszeitanalysen vorliegend ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-PR25: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison / Prednisolon; PCS: prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abirateron-P-ADT			ADT ^a			Abirateron-P-ADT vs. ADT MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Daten- schnitt MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Daten- schnitt MW ^c (SE)	
Morbidity							
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) ^d (ergänzend dargestellt)							
LATITUDE	563	1,64 (1,78)	-0,15 (0,05)	575	1,65 (1,81)	0,22 (0,05)	-0,37 [-0,52; -0,22]; < 0,001 Hedges' g: -0,28 [-0,40; -0,17]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) ^d							
LATITUDE	563	1,42 (1,92)	-0,14 (0,06)	575	1,44 (2,03)	0,19 (0,06)	-0,34 [-0,49; -0,18]; < 0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,36; -0,13]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Fatigue Intensität (BFI Item 1–3) ^d (ergänzend dargestellt)							
LATITUDE	keine verwertbaren Daten						
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Stärkste Fatigue (BFI Item 3) ^d							
LATITUDE	562	2,13 (2,53)	-0,25 (0,07)	574	2,21 (2,55)	0,09 (0,07)	-0,34 [-0,52; -0,15] < 0,001 Hedges' g: -0,21 [-0,33; -0,09]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f) ^d							
LATITUDE	562	1,35 (1,97)	-0,12 (0,06)	574	1,36 (1,95)	0,16 (0,06)	-0,28 [-0,43; -0,12] < 0,001 Hedges' g: -0,21 [-0,33; -0,09]
STAMPEDE	Endpunkt nicht erhoben						
Fatigue (EORTC QLQ-C30 Fatigueskala)							
LATITUDE	Endpunkt nicht erhoben						
STAMPEDE	Endpunkt erhoben, aber nicht berichtet						

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

<p>a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: Effekt, KI und p-Wert: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) d: Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Abirateron-P-ADT. ADT: Androgendeprivationstherapie; BFI: Brief Fatigue Inventory; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse (siehe Abbildung 2 in Anhang A) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT für diesen Endpunkt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der ebenfalls einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidity

Symptomatische lokale Krankheitsprogression

Der Endpunkt symptomatische lokale Krankheitsprogression wurde lediglich in der Studie LATITUDE erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Skelettbezogene Ereignisse

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien, sodass kein gepoolter Effektschätzer berechnet wurde (siehe Abbildung 3 in Anhang A). In beiden Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT. Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, wird bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse primär die LATITUDE-Studie für Nutzensaussagen herangezogen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt in der LATITUDE-Studie kann zunächst nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Da die Effektschätzer in den beiden Studien jedoch gleichgerichtet sind und das Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt in der STAMPEDE-Studie zudem niedrig ist, wird die Aussagesicherheit auf einen Hinweis heraufgestuft. Insgesamt ergibt sich ein

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT für diesen Endpunkt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25)

Der Endpunkt Symptomatik wurde in der STAMPEDE-Studie anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und -PR25 zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die Tatsache, dass die Daten erhoben, aber nicht berichtet wurden, in seiner Bewertung allerdings nicht weiter thematisiert.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die LATITUDE-Studie zeigt sich für beide betrachteten Responsekriterien (Verschlechterung um ≥ 7 bzw. um ≥ 10 Punkte) jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das Ausmaß dieses Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber insgesamt nicht mehr als geringfügig.

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der EQ-5D VAS zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Schmerz

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für den Endpunkt Schmerz, ausgewertet anhand des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich für den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, anhand der Ergebnisse für den stärksten Schmerz und der durchschnittlichen Schmerzintensität ableitet.

Der Endpunkt Schmerz wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Für die Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) zeigt sich in der LATITUDE-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch den Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, anhand der Ergebnisse für die Beeinträchtigung durch Schmerz ableitet.

Fatigue

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für Endpunkt Fatigue, ausgewertet anhand der stärksten Fatigue (BFI Item 3), ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die stärkste Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Der Endpunkt Fatigue wurde in der STAMPEDE-Studie anhand der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 zwar erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet.

Beeinträchtigung durch Fatigue

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für die Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt allerdings nicht vollständig außerhalb des klinischen Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Erhoben mittels FACT-P in der LATITUDE-Studie

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Fragebogens FACT-P in der LATITUDE-Studie, zeigt sich im FACT-P-Gesamtscore ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, anhand des FACT-P Gesamtscore, als auch anhand der Auswertungen der Unterskalen PCS und PWB, sowie der schmerzspezifischen Skala (PRS) und des Trial Outcome Index (TOI) ableitet.

Erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 in der STAMPEDE-Studie

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der STAMPEDE-Studie zwar anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, jedoch wurden weder für die Gesamtpopulation noch für die M1-Patientenpopulation der Studie Ergebnisse berichtet. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der die Tatsache, dass die Daten erhoben, aber nicht berichtet wurden, in seiner Bewertung allerdings nicht weiter thematisiert.

Nebenwirkungen

Für die STAMPEDE-Studie liegen keine systematischen Auswertungen von UEs für die M1-Patientenpopulation vor. Ein höherer oder geringerer Schaden kann daher nur anhand der Auswertungen der LATITUDE-Studie abgeleitet werden.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT in der LATITUDE-Studie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt Abbrüche wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Flüssigkeitsretention / Ödeme

Für den Endpunkt Flüssigkeitsretention / Ödeme zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Herzinsuffizienz

Für den Endpunkt Herzinsuffizienz liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in seinen Auswertungen nicht.

Ischämische Herzerkrankungen

Für den Endpunkt ischämische Herzerkrankungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt in seinen Auswertungen nicht.

Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4)

Für den Endpunkt Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens nicht.

Alanin Aminotransferase (CTCAE Grad 3–4) erhöht

Für den Endpunkt Alanin Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens nicht.

Aspartat Aminotransferase (CTCAE Grad 3–4) erhöht

Für den Endpunkt Aspartat Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Der pU betrachtet diesen Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens nicht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende a priori spezifizierten Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 bzw. < 70 vs. ≥ 70)
- vorhandene viszerale Metastasen (ja vs. nein)
- Gleason-Score im Primärtumor (< 8 vs. ≥ 8)
- Anzahl vorhandener Knochenmetastasen (≤ 10 vs. > 10)
- Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)

Für die STAMPEDE-Studie lagen von den ausgewählten potenziellen Effektmodifikatoren nur Subgruppenanalysen für die Merkmale Alter und Gleason-Score und diese auch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Für Subgruppenmerkmal Alter wurden 2 verschiedene Schwellenwerte herangezogen, weil in den beiden Studien jeweils unterschiedliche Schwellenwerte (Studie LATITUDE < 65 vs. ≥ 65 Jahre; Studie STAMPEDE < 70 vs. ≥ 70 Jahre) präspezifiziert waren.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt gemäß der oben beschriebenen Methodik für die eingeschlossenen Endpunkte und Operationalisierungen keine relevante Effektmodifikation vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen

Methoden des IQWiG erläutert [7]. 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 dargestellte Datenlage ergibt Belege / Anhaltspunkte für oder Hinweise auf einen Zusatznutzen bzw. höheren Schaden.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitszustand über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand einschätzt. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die Patienten der LATITUDE-Studie bewerteten ihren Gesundheitszustand zu Studienbeginn mit 74 Punkten. Im Studienverlauf trat keine bedeutende Verschlechterung des durchschnittlichen Gesundheitszustands ein, im Mittel betrug der selbst eingeschätzte Gesundheitszustand auch nach 11 Zyklen 80 bzw. 76 Punkte in der Interventions- bzw. der Vergleichsgruppe. Damit verblieb der vom Patienten empfundene Gesundheitszustand im oberen Drittel der Skala und verbesserte sich über die Studiendauer sogar etwas. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) geht aus dem Dossier nicht hervor, dass es sich um ein schwerwichtiges / schweres Symptom handelt. Der Endpunkt wird daher der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Die Angaben zum von den Patienten empfundenen stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigen, dass zu Studienbeginn ca. 50 % der Patienten einen Score von 0 bis 1 angegeben haben (LATITUDE-Studie). Das heißt, dass die Hälfte der Patienten entweder keinen Schmerz oder einen geringen Schmerz als stärksten Schmerz empfunden haben. Für weitere 22 % der Patienten war ein leichter Schmerz der stärkste empfundene Schmerz. Im Studienverlauf zeigte sich keine erhebliche Verschlechterung des empfundenen stärksten Schmerzes (mittlere Änderung von Studienbeginn: -0,30 Punkte [Verbesserung] im Abirateron-Arm; +0,15 Punkte im Vergleichsarm). Der Endpunkt wird somit in die Kategorie nicht schwerwichtiges / nicht schweres Symptom eingestuft.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron-P-ADT vs. ADT^a Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 34,7 – 48 HR 0,62 [0,53; 0,71] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
symptomatische lokale Krankheitsprogression	n. e. vs. n. e. HR 0,67 [0,42; 1,08] p = 0,101	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
skelettbezogene Ereignisse ^d	n. e. vs. n. e. heterogene Ergebnisse, in beiden Studien lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateron vor Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Symptomatik (erhoben durch den EORTC QLQ-C30 und -PR25) ^e	erhoben, aber nicht berichtet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
LATITUDE, Zeit bis zur Verschlechterung, Responsekriterium 7 Punkte	9,2 vs. 5,6 HR 0,81 [0,70; 0,94] ^f p = 0,004	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
LATITUDE, Zeit bis zur Verschlechterung, Responsekriterium 10 Punkte	12,9 vs. 8,3 HR 0,83 [0,72; 0,97] ^f p = 0,015	
STAMPEDE	erhoben, aber nicht berichtet	
Schmerz		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Zeit bis zur Verschlechterung, Responsekriterium 2 Punkte	n. e. vs. n. e. HR 0,63 [0,52; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,8 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Schmerz	erhoben, aber nicht berichtet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g)	–0,14 vs. 0,19 ^g MD –0,34 [–0,49; –0,18] p < 0,001 Hedges' g: –0,25 [–0,36; –0,13] ^h	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron-P-ADT vs. ADT^a Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Fatigue		
stärkste Fatigue (BFI Item 3)	-0,25 vs. 0,09 [§] MD -0,34 [-0,52; -0,15] p < 0,001 Hedges' g: -0,21 [-0,33; -0,09] ^h	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue	erhoben, aber nicht berichtet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a-f)	-0,12 vs. 0,16 [§] MD -0,28 [-0,43; -0,12] p < 0,001 Hedges' g: -0,21 [-0,33; -0,09] ^h	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
erhoben durch FACT-P, Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung, Responsekriterium 10 Punkte	12,9 vs. 8,3 HR 0,85 [0,74; 0,99]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
erhoben durch EORTC QLQ-C30 ⁱ	erhoben, aber nicht berichtet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR 0,85 [0,68; 1,07]; p = 0,169	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)	13,9 vs. 20,2 HR 1,26 [1,08; 1,48]; HR 0,79 [0,68; 0,93] ^j ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbrüche wegen UEs	12,2 % vs. 10,1 % RR 1,21 [0,88; 1,66]; p = 0,272	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs		
Flüssigkeitsretention / Ödeme	n. e. vs. n. e. HR 0,96 [0,69; 1,33]; p = 0,783	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzinsuffizienz	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT
 (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron-P-ADT vs. ADT^a Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
ischämische Herzerkrankungen	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR 6,32 [3,02; 13,21]; HR 0,16 [0,08; 0,33] ^j ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alanin Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR 3,99 [1,84; 8,65]; HR 0,25 [0,12; 0,54] ^j ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Aspartat Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR 2,72 [1,27; 5,80]; HR 0,37 [0,17; 0,79] ^j ; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT
(Fortsetzung)

<p>a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich e: Der EORTC QLQ C-30 beinhaltet 8 relevante Morbiditätsendpunkte, davon sind 4 Symptomskalen. Die 2 Symptomskalen Schmerz und Fatigue sind hier gesondert unter der Kategorie Schmerz und Fatigue eingruppiert. Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde in der STAMPEDE-Studie das Zusatzmodul QLQ-PR25 erhoben, welches 4 weitere Prostatakarzinom-spezifische Symptomskalen und 2 Funktionsskalen beinhaltet. f: Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. g: mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in der eingeschlossenen Studie h: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. i: Der EORTC QLQ C-30 beinhaltet in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 5 Funktionsskalen und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus. j: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-PR25: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison / Prednisolon; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ skelettbezogene Ereignisse: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	–
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ erhoben durch FACT-P: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen 	-
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere UEs (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hypokalämie (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Alanin Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Aspartat Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Weitere Unsicherheiten: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Für die LATITUDE-Studie liegen keine verwertbaren Daten zu den spezifischen UEs Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen vor. ▪ In der STAMPEDE-Studie wurden die Patientenfragebogen EORTC QLQ-C30 und -PR25, sowie EQ-5D-5L zwar erhoben, die Ergebnisse wurden aber weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation berichtet. Somit liegen unvollständige Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Zudem liegen keine systematischen Auswertungen zu UEs für die M1-Patientenpopulation vor. Es liegen keine systematischen Auswertungen zu UEs für die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie vor. 	
ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; P: Prednison / Prednisolon; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleibt ein Beleg, ein Hinweis und Anhaltspunkte für positive Effekte von Abirateron in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Anhaltspunkte für negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Den positiven Effekten geringen, beträchtlichen und erheblichen Ausmaßes stehen negative Effekte gleichen Ausmaßes gegenüber. Zum anderen liegen für 2 Schadenendpunkte keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Für die STAMPEDE-Studie liegen für mehrere zwar erhobene, aber nicht berichtete Endpunkte keine Ergebnisse vor. Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass diese das Gesamtergebnis maßgeblich negativ beeinflussen würden.

Insgesamt gibt es für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)^b ▪ ggf. in Kombination mit nicht steroidalen Antiandrogenen (Flutamid oder Bicalutamid) 	Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten c: Patienten mit Hirnmetastasen oder einem ECOG / WHO Performance Status > 2 wurden in den Studien LATITUDE und STAMPEDE nicht untersucht ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

LATITUDE

Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(2): 194-206.

Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 352-360.

Janssen Research & Development. A study of abiraterone acetate plus low-dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed participants with high-risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.12.2017 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285>.

Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, comparative study of abiraterone acetate plus low-dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed subjects with high-risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc): study 212082PCR3011; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, comparative study of ZYTIGA (abiraterone acetate) plus low-dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed subjects with high-risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc): study 212082PCR3011; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2016.

Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, comparative study of abiraterone acetate plus low dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed subjects with high risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc): study 212082PCR3011; clinical study report (interim 1) [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, comparative study of abiraterone acetate plus low-dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed subjects with high-risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc): LATITUDE; analyses for German dossier; final datacut [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen-Cilag International. A randomized, double-blind, comparative study of abiraterone acetate plus low-dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed subjects with high-risk, metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPc) [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 11.01.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002940-26.

STAMPEDE

James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 338-351.

Medical Research Council. STAMPEDE: Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer; evaluation of drug efficacy; a multi-stage multi-arm randomised controlled trial (STAMPEDE); study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2017 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476>.

Medical Research Council. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. In: ISRCTN Registry. 01.08.2017 [Zugriff: 11.01.2018]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN78818544>.

Medical Research Council. STAMPEDE: systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer; evaluation of drug efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; protocol; version 8.0 [online]. 02.09.2011 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampede-protocol-v80_superseded.pdf.

Medical Research Council. STAMPEDE: systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer; evaluation of drug efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; protocol; version 15.0 [online]. 29.03.2016 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: http://www.stampedetrial.org/media/1086/stampede_protocol_v150_clean_superseded.pdf.

Medical Research Council. STAMPEDE: appendices; version 14.0 [online]. 29.03.2016 [Zugriff: 19.02.2018]. URL: http://www.stampedetrial.org/media/1118/stampede_appendices_v140_clean_superseded.pdf.

Medical Research Council. STAMPEDE: systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer; evaluation of drug efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; statistical analysis plan; version 2 [unveröffentlicht] [online].

Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 88-101.

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 pU nennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine konventionelle ADT gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid). Der pU folgt somit der Festlegung des G-BA.

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 Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron als Kombinationstherapie mit Prednison / Prednisolon und einer Androgenentzugstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem hormonsensitivem Hochrisiko-mHSPC anhand von patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Die Fragestellung des pU ist adäquat.

Einschlusskriterien

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp und Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

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 Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet 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 für RCTs. 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 Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, das Studiendesign der eingeschlossenen RCTs anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements zu beschreiben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt, welche Merkmale er zur Charakterisierung der Patienten der eingeschlossenen LATITUDE-Studie und der Zielpopulation der eingeschlossenen STAMPEDE-Studie darstellt.

Die dargestellten Merkmale zur Beschreibung der Patientenpopulation der LATITUDE-Studie sind ausreichend. In der vorliegenden Bewertung werden für diese Studie ergänzend die Art der Vortherapie dargestellt.

Für die Studie STAMPEDE verweist der pU auf die Angaben, die für die M1-Patientenpopulation der beiden relevanten Behandlungsarme verfügbar sind. Die verfügbaren Merkmale zur Charakterisierung dieser Teilpopulation der STAMPEDE-Studie sind lückenhaft. Es liegen insbesondere keine Angaben zum Anteil der Patienten mit viszerale Metastasen, zur Anzahl detektierter Knochenmetastasen bei Diagnosestellung und zum Schmerzstatus der Patienten zu Studienbeginn vor. In der vorliegenden Bewertung werden zur Beschreibung der relevanten Teilpopulation der STAMPEDE-Studie ergänzend die Region dargestellt.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 erläutert.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A

(Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität. Der pU führt als primäre Auswertung eine Metaanalyse mit festem Effekt durch. Als Sensitivitätsanalyse stellt der pU Ergebnisse aus Metaanalysen mit zufälligen Effekten dar. Heterogenität bewertet der pU anhand des Q-Tests und des I²-Maßes. Im Falle beträchtlicher Heterogenität (Interaktionstest $< 0,05$) wird der Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der Einzelstudien abgeleitet. Dieser Methodik wird bei der vorliegenden Datenlage grundsätzlich gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU beschreibt eine Reihe präspezifizierter Sensitivitätsanalysen für die Studie LATITUDE für die Endpunkte Gesamtüberleben, skelettbezogene Ereignisse und Schmerz. Auf eine methodische Einschätzung dieser Sensitivitätsanalysen wird an dieser Stelle verzichtet, da sie für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Zusatzinformationen liefern und deshalb nicht herangezogen werden. Für die Studie STAMPEDE liegen keine Sensitivitätsanalysen vor.

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 Subgruppenmerkmal, innerhalb einer Studie eingesetzt wurde. Der pU berechnet in der Studie LATITUDE Interaktionstests zum Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ basierend auf Interaktionstermen zwischen Behandlung und Subgruppenfaktor im jeweiligen verwendeten statistischen Modell. Dieser Methodik wird gefolgt. Für die Studie STAMPEDE legt der pU keine Angaben zur verwendeten Methodik vor. Aus den Ergebnissen in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 (Modul 4 A) ist ersichtlich, dass der pU die Ergebnisse aus der Publikation von Rydzewska 2017 [6] entnommen hat.

Es liegen keine Angaben zu einer studienübergreifenden Evaluation von Effektmodifikatoren vor. Aggregiert über beide Studien wurden eigene Berechnungen der Subgruppenanalysen für vorliegende Daten durchgeführt (Endpunkt Gesamtüberleben, Merkmal Alter und Gleason-Score).

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Der pU hat keinen indirekten Vergleich durchgeführt und dementsprechend keine Beschreibung der statistischen Methodik vorgelegt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird 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, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron umfasst die RCTs LATITUDE und STAMPEDE.

Die LATITUDE-Studie erfüllt alle Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung und wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Für die STAMPEDE-Studie wird zur Bewertung des Zusatznutzens nur die M1-Patientenpopulation der Behandlungsarme A und G herangezogen. Eine ausführliche Begründung findet sich in Abschnitt 2.3.2.

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, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign und Population

LATITUDE-Studie

Das Studiendesign und die Studienpopulation der LATITUDE-Studie sind in Modul 4 A ausreichend beschrieben. Allerdings begründet der pU den Ausschluss von Patienten mit Hirnmetastasen für die LATITUDE-Studie nicht und geht auch nicht darauf ein, in wieweit die Ausschlusskriterien für seine Studie (Ausschluss von Patienten mit eingeschränkter kardialer, hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, Erkrankungen der Nebenniere, unkontrolliertem Bluthochdruck oder einem ECOG Performance Status > 2) für die Bewertung einer Zielpopulation für Abirateron relevant sein könnten. Es fehlen weiterhin Angaben zur Dauer und Dosierung der von den Patienten während der Studie erhaltenen Schmerzmedikation.

STAMPEDE-Studie

Das Studiendesign der STAMPEDE-Studie ist vom pU in Modul 4 A ausreichend beschrieben. Es fehlen allerdings wichtige Angaben zur Charakterisierung der M1-Patientenpopulation (bspw. Anzahl der Patienten mit ≥ 3 Knochenmetastasen). Der pU begründet dies damit, dass ausschließlich publizierte Daten und die Informationen aus den Studienprotokollen berücksichtigt werden können.

Laut James 2017 [5], hat der pU das Design des Abirateronvergleichs in der STAMPEDE-Studie genehmigt, sich während der Studie an Diskussionen über den Verlauf der Studie beteiligt und die Studie finanziell unterstützt. Ferner war der pU an der Erstellung der Vollpublikation [5] und zugehörigen Metaanalyse [6] beteiligt. Es ist daher etwas unverständlich, warum der pU zur Erstellung seines Dossiers den Studienbericht für den Vergleich von Abirateron-P-ADT mit ADT oder zumindest die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Daten für die M1-Patientenpopulation nicht angefragt hat.

Eine ausführliche Beschreibung der eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der LATITUDE- und STAMPEDE-Studie als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext. Er begründet seine Einschätzung damit, dass in der LATITUDE-Studie vornehmend Patienten mit europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und sich aus den Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben für das Merkmal Region keine Belege für pharmakokinetische oder pharmakodynamische Unterschiede zwischen den Bevölkerungsgruppen ergaben. Für die STAMPEDE-Studie sei anzunehmen, dass ein Großteil der Studienteilnehmer aus Europa stamme, da die Studienzentren ausnahmslos in Großbritannien oder der Schweiz liegen. Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

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, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, 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).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien LATITUDE und STAMPEDE vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial beider Studien als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Wie in Abschnitt 2.4.2 der vorliegenden Bewertung bereits adressiert, geht der pU nicht auf die unvollständige Berichterstattung der STAMPEDE-Studie für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein. Dies wird in der vorliegenden Bewertung endpunktspezifisch und in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien LATITUDE und STAMPEDE als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse in den Studien LATITUDE und STAMPEDE, sowie für die ausschließlich in der LATITUDE-Studie berichtigten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte symptomatische lokale Krankheitsprogression, Gesundheitszustand (EQ-5D), Schmerz (BPI-SF), Fatigue (BFI), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) als niedrig ein. Dieser Einschätzung wird lediglich für den in der Studie STAMPEDE berichteten Endpunkt skelettbezogene Ereignisse gefolgt. Für die Endpunkte der LATITUDE-Studie wird dieser Einschätzung nicht gefolgt:

In der LATITUDE-Studie bricht ein hoher Anteil an Patienten maßgeblich aufgrund der Krankheitsprogression die Behandlung ab. Dadurch endet anschließend auch die Beobachtung dieser Patienten. Darüber hinaus gibt es zwischen den Therapiearmen Unterschiede in den Gründen für einen Therapieabbruch (Krankheitsprogression: Abirateron-P-ADT-Arm 35,0 % vs. ADT-Arm 61,3 %; Abbruch wegen UE: Abirateron-P-ADT-Arm 8,2 % vs. ADT-Arm 5,1 %; Entscheidung des Arztes: Abirateron-P-ADT-Arm 1,8 % vs. ADT-Arm 3,2 %). Es liegen daher für alle Endpunkte unvollständige Beobachtungen vor, für die sich zudem die Abbruchgründe zwischen den beiden Therapiearmen anteilmäßig unterscheiden. Diese unvollständigen Beobachtungen spiegeln sich in den abnehmenden und dabei zunehmend unterschiedlichen Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen, sowie in den großen Unterschieden in den medianen Behandlungsdauern (und damit Beobachtungsdauern) zwischen dem Abirateron-P-ADT-Arm (24 Monate) und dem ADT-Arm (14 Monate) wider. Hierdurch kann es zu Verzerrungen der Ergebnisse kommen.

Für die Endpunkte Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 3–6 bzw. 9 a–g), sowie Fatigue Intensität und Fatigue-Beeinträchtigung (BFI Items 3 bzw. 4 a–f), werden Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) herangezogen, welcher die nicht überprüfbare Missing-at-random-Annahme zugrunde liegt. Aufgrund der stark verkürzten Beobachtungsdauern, die sich zudem zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte symptomatische lokale Krankheitsprogression, skelettbezogene Ereignisse, Schmerz (stärkster Schmerz, BPI-SF Item 3), Gesundheitszustand (EQ-5D) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) wird die Beobachtungszeit der Überlebenszeitanalysen durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Krankheitsprogression und diesen Endpunkten liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der Behandlungszeit des ADT-Arms gegenüber dem des Abirateron-P-ADT-Arms von 60 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative

Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt. Somit wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte, abweichend vom pU, als hoch eingestuft. Die Schadenendpunkte SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3–4) sowie alle weiteren betrachteten Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen werden – mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE – ebenfalls aufgrund von potenziell informativer Zensierung als hoch verzerrt angesehen. Dies deckt sich weitgehend mit der Bewertung des pU, der die von ihm betrachteten Schadenendpunkte inklusive Abbruch wegen UE als hoch verzerrt einstuft.

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

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- skelettbezogene Ereignisse: eingeschlossen

Die Erfassung skelettbezogener Ereignisse wurde in der LATITUDE-Studie definiert als klinische oder pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung am Knochen oder operative Eingriffe am Knochen. In der STAMPEDE-Studie wurden der Endpunkt als symptomatische skelettbezogene Ereignisse erfasst, die definiert waren als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression oder als Notwendigkeit von Strahlentherapie am Knochen (zum Beispiel aufgrund von Schmerzen oder einer drohenden Fraktur) oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen (zum Beispiel zur Prävention oder Behandlung einer Fraktur).

Der pU stellt die Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunkts und das Gesamtergebnis für die LATITUDE-Studie sowie das Gesamtergebnis der M1-Patientenpopulation für die STAMPEDE-Studie dar und berechnet zudem einen gemeinsamen Effektschätzer des kombinierten Endpunkts in einer Metaanalyse auf Basis von festen Effekten. Aufgrund deutlicher Heterogenität im Cochrane-Q-Test zieht der pU die Ergebnisse der Metaanalyse jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Abschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens nimmt der pU daher auf Basis der Ergebnisse der Einzelstudien vor. Der pU leitet das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt anhand des für Abirateron vorteilhaftesten Effektschätzer des Gesamtergebnisses der M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie ab, ohne dies weiter zu begründen.

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Alle Komponenten, die in den beiden Studien als skelettbezogene Ereignisse erhoben werden, sind patientenrelevant. Die Ergebnisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für den kombinierten Endpunkt und, soweit verfügbar, getrennt für die Einzelkomponenten dargestellt. Der Endpunkt wurde in den beiden

Studien hinreichend ähnlich erfasst, um einen studienübergreifenden Effektschätzer zu errechnen. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse (Interaktionstest $< 0,05$) der beiden Studien wurde der Zusatznutzen in der vorliegenden Nutzenbewertung, analog zum Vorgehen des pU anhand der Ergebnisse der Einzelstudien abgeleitet. Dabei wird jedoch primär die LATITUDE-Studie herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2). Der pU leitet das Ausmaß des Zusatznutzens anhand des für Abirateron vorteilhaftesten Effektschätzers ab und somit auf Basis der Ergebnisse der STAMPEDE-Studie. Damit wird das Ergebnis der quantitativ stark unterschiedlich großen Effekte in den beiden Studien nicht adäquat berücksichtigt. Dem pU wird daher in der Quantifizierung des Zusatznutzens nicht gefolgt und das Ausmaß wird als nicht quantifizierbar gewertet.

- symptomatische lokale Progression: eingeschlossen

Die Erfassung einer symptomatischen lokalen Progression wurde in der LATITUDE-Studie definiert als Harnröhrenobstruktionen oder Blasenauslassobstruktionen, die eine medizinische Behandlung, wie zum Beispiel eine transurethrale Prostatektomie oder Blasenkateterinsertion, erfordern. Der pU bewertet den Endpunkt als patientenrelevant und schließt ihn in die Bewertung ein. Der Einschätzung des pU wird gefolgt.

- progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde sowohl in der LATITUDE-, als auch in der STAMPEDE-Studie, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod (LATITUDE) bzw. Tod durch Prostatakarzinom (STAMPEDE). Die Progression der Krankheit wurde dabei auch mittels radiografischer / bildgebender Methoden diagnostiziert und basiert damit nicht allein auf einer vom Patienten selbst wahrnehmbaren Symptomatik. Das PFS, in der vorliegenden Operationalisierung, ist somit nicht patientenrelevant und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Überleben ohne Therapieversagen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Überleben ohne Therapieversagen (FFS) wurde nur in der STAMPEDE-Studie erhoben. Er ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen, wobei ein Therapieversagen ein biochemisches Therapieversagen, eine Krankheitsprogression oder der Tod durch Prostatakarzinom sein kann. Der pU bewertet den Endpunkt als patientenrelevant und schließt ihn in die Nutzenbewertung ein, da ein Therapieversagen oftmals mit dem Eintreten krankheitsspezifischer Symptome und einer Notwendigkeit nachfolgender Therapien einherginge.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Ein biochemisches Therapieversagen, diagnostiziert anhand der Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigen (PSA) im Blut, als auch eine Progressionsdiagnose anhand von bildgebenden Verfahren, basiert nicht auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Der Endpunkt ist somit nicht patientenrelevant und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und -PR25): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [8].

Der QLQ-PR25 beinhaltet 2 Funktions- und 4 Symptomskalen, die Prostatakarzinom-spezifische Morbiditätspunkte erfassen.

Die Fragebogen EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25 wurden ausschließlich in der STAMPEDE-Studie erhoben. Wie vom pU beschrieben, liegen für diese Endpunkte jedoch keine publizierten Ergebnisse vor. Der pU thematisiert die Tatsache, dass die Daten zwar erhoben, aber nicht berichtet wurden, in seiner Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter.

Die anhand der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und -PR25 erhobene Symptomatik ist patientenrelevant und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen. Gründe für das fehlende Vorliegen von (publizierten) Ergebnissen dieser Fragebogen sind nicht ersichtlich. Da der pU gemäß den Angaben in James 2017 [5], während der Studie an Diskussionen über den Verlauf der Studie beteiligt war und die Studie finanziell unterstützt hat, ist unverständlich, warum der pU zur Erstellung seines Dossiers diese relevante Information bei den Studiendurchführenden nicht angefragt hat. Die Validität des QLQ-PR25 wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geprüft.

- Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch): nicht eingeschlossen

Der pU legt dar, dass das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom häufig mit schweren Schmerzen verbunden ist. Im weiteren Fortschreiten der Erkrankung könne eine Verschlimmerung der Schmerzen eine Opiattherapie erfordern. Somit sei die Einleitung einer Opiattherapie an ein direkt patientenrelevantes Symptom – nämlich den Schmerz – gekoppelt.

Der Endpunkt schwere Schmerzen wurde in der LATITUDE-Studie erhoben und als Zeit bis zum ersten Opiatgebrauch oder bis zur Erhöhung der Dosis oder Einnahmehäufigkeit einer bestehenden Opiattherapie für mindestens 3 Wochen (oral) oder 7 Tage (parenteral) operationalisiert. Es wird nicht in Abrede gestellt, dass der Einsatz einer Opiattherapie an das patientenrelevante Symptom Schmerz gekoppelt ist. Dennoch ist zu beachten, dass der Schmerz über den Beginn einer Opiattherapie nur indirekt gemessen wird. Im Gegensatz dazu

wurde der Schmerz durch den Fragebogen BPI-SF in der LATITUDE-Studie auch direkt über eine Befragung der Patienten gemessen und ist daher als Instrument zur Erfassung von Schmerzen zu bevorzugen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher für den Endpunkt Schmerz die über den BPI-SF erhobenen Daten herangezogen.

▪ Schmerzen: eingeschlossen

Der Endpunkt Schmerz wurde in der LATITUDE-Studie über den Fragebogen BPI-SF anhand von 11 verschiedenen Fragen (Items) zur Schmerzintensität und zur Beeinträchtigung durch empfundene Schmerzen erfasst [9].

Die Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) umfasst folgende Komponenten:

- stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)
- geringster Schmerz (BPI-SF Item 4)
- durchschnittlicher Schmerz (BPI-SF Item 5) und
- momentaner Schmerz (BPI-SF Item 6).

Die Beeinträchtigung durch empfundenen Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) umfasst folgende Komponenten:

- allgemeine Aktivität (Item 9 a)
- Stimmung (Item 9 b)
- Gehvermögen (Item 9 c)
- normale Belastung (Item 9 d)
- Beziehung zu anderen Menschen (Item 9 e)
- Schlaf (Item 9 f) und
- Lebensfreude (Item 9 g)

Der pU zieht die Ergebnisse der 3 Komponenten 1. vom Patienten empfundener stärkster Schmerz (Item 3), 2. durchschnittliche Schmerzintensität (Items 3–6) und 3. Schmerzbeeinträchtigung (Items 9 a–g) zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Als Auswertart zur Ableitung des Zusatznutzens wählt der pU Ereigniszeitanalysen mit den Responsekriterien Verschlechterung um mindestens 1, 2, 3 oder 4 Punkte, die auf einer Arbeit von Wong 2013 [10] zu Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen basieren. Zusätzlich stellt der pU die Mittelwertdifferenzen für die genannten 3 Skalen dar.

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Dies wird im Folgenden für die einzelnen Operationalisierungen beschrieben.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6)

Die Schmerzintensität anhand der BPI-SF Items 3–6 bildet einen gleichgewichteten Durchschnitt verschiedener Schmerzen ab. Von diesen besitzt der von den Patienten empfundene stärkste Schmerz (Item 3) eine sehr hohe Patientenrelevanz. Es erscheint daher sinnvoll, die Ergebnisse dieses Items separat darzustellen und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse des BPI-SF Items 3–6 nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sofern sich diskrepante Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen des stärksten Schmerzes (Item 3) ergeben, werden diese diskutiert.

In der LATITUDE-Studie war die statistische Auswertung für den stärksten Schmerz präspezifiziert als 1. eine Responderanalyse anhand des Kriteriums „ $\geq 30\%$ Erhöhung des patienten-individuellen Baselinewerts“ und 2. eine Sensitivitätsanalyse anhand des Kriteriums „Verschlechterung/ Erhöhung um mindestens 2 Punkte“. Die Rationale zur 1. Responderanalyse basiert auf der Arbeit von Farrar 2001 [11,12], in welcher bei Patienten mit chronischen Schmerzen, eine 30%ige Verbesserung des Schmerzes anhand einer Schmerzratingskala bei Patienten mit hohen Ausgangswerten als klinisch wichtig identifiziert wurde. Dieses Kriterium ist in der vorliegenden Situation aufgrund der stark unterschiedlichen Patientenpopulation mit nur geringen Schmerzwerten bei Studienbeginn nicht anwendbar. Das 2. Responsekriterium wird durch eine Publikation von Mathias 2011 [13] (allerdings in der Indikation metastasierter Brustkrebs) gestützt. Für den Endpunkt stärkster Schmerz (Item 3) wird in der vorliegenden Nutzenbewertung daher das Responsekriterium einer Verschlechterung um 2 Punkte (Minimal important Difference, MID) herangezogen.

Die Auswertung der durchschnittlichen Schmerzintensität wurde für die LATITUDE-Studie präspezifiziert als eine Responderanalyse anhand des Kriteriums „ $\geq 30\%$ Erhöhung des patienten-individuellen Baselinewertes“. Dieses Kriterium basiert, wie bei dem Endpunkt stärkster Schmerz, auf der Arbeit von Farrar 2001 [11], in welcher ein nicht vergleichbares Patientenkollektiv analysiert wurde. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (Items 3–6) werden daher die Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Die vom pU verwendeten Responsekriterien einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um 1, 2, 3, oder 4 Punkte basieren auf der Publikation Wong 2013 [10]. In der darin beschriebenen Studie wurden Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen und sehr hohen Ausgangswerten für Schmerz (starke Schmerzen) betrachtet. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zielpopulation ist daher mit der in Wong 2013 untersuchten Patientenpopulation nicht vergleichbar. Entsprechend werden die vom pU dargestellten Responderanalysen für die Bewertung nicht herangezogen.

Der Endpunkt Schmerz wurde in der STAMPEDE-Studie über die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen keine Daten, weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation vor.

Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Items 9 a–g)

Die Beeinträchtigung durch den von den Patienten empfundenen Schmerz (BPI-SF Items 9 a–g) wurde in der LATITUDE-Studie erhoben. Er wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Das für diesen Endpunkt präspezifizierte Responsekriterium „ $\geq \frac{1}{2}$ Standardabweichung von Baseline“ ist verteilungsbasiert. Grundsätzlich sind allerdings ankerbasierte Responsekriterien zu bevorzugen. Aus dem Statistischen Analyseplan und den weiteren Angaben im Dossier des pU geht nicht hervor, auf welchen Annahmen dieses Responsekriterium basiert oder als patientenrelevant erachtet wird.

Wie für den stärksten Schmerz bzw. die durchschnittliche Schmerzintensität (Item 3 bzw. Items 3–6) beschrieben, sind die vom pU verwendeten Responsekriterien einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um 1, 2, 3, oder 4 Punkte basierend auf der Publikation Wong 2013 [10], aufgrund der stark unterschiedlichen Patientenpopulation, für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Für die Beurteilung des Zusatznutzens werden die vorgelegten Mittelwertdifferenzen herangezogen.

Einfluss von Analgetikagebrauch auf den Endpunkt Schmerz

Der pU führt für den Endpunkt Schmerz Sensitivitätsanalysen zur Abschätzung eines potenziell verzerrenden Einflusses des Gebrauchs von Analgetika (ja vs. nein) der Patienten durch. Diese Sensitivitätsanalyse des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie keine zusätzlich relevante Information beinhaltet. Es wird davon ausgegangen, dass der positive Effekt zugunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT durch einen Analgetikagebrauch nicht relevant verzerrt wird. Die Anteile der Patienten, die Analgetika erhalten haben, sind für die verschiedenen Analgetika zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend ähnlich (siehe Tabelle 27 in Anhang D).

▪ Fatigue: eingeschlossen

In der Studie LATITUDE wurde die von den Patienten empfundene Fatigue mittels des Fragebogens BFI erhoben. Der BFI umfasst 9 Items, die jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet werden, wobei höhere Scores gleichbedeutend mit einer schlimmeren Ausprägung der Symptomatik sind.

Die Fatigue-Intensität (Items 1–3) umfasst folgende Komponenten:

- momentane Fatigue (BFI Item 1)

- übliche Fatigue (BFI Item 2)
- stärkste Fatigue (BFI Item 3)

Die Beeinträchtigung durch die vom Patienten empfundene Fatigue (BFI Items 4 a–f) umfasst folgende Komponenten:

- allgemeine Aktivität (Item 4 a)
- Stimmung (Item 4 b)
- Gehvermögen (Item 4 c)
- normale Arbeit (Item 4 d)
- Beziehung zu anderen Menschen (Item 4 e)
- Lebensfreude (Item 4 f)

Der pU legt Daten zu den verschiedenen Skalen des BFI-Fragebogens vor und leitet den Zusatznutzen auf Basis der stärksten Fatigue (BFI Item 3) und der Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f) ab. Als Auswertart zur Ableitung des Zusatznutzens wählt der pU Ereigniszeitanalysen mit den Responsekriterien Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 2 (BFI Item 3) bzw. 1,5 Punkte (BFI Items 4 a–f). Nach Angaben des pU basieren die gewählten Responsekriterien auf verteilungsbasierten Analysen der Patientenpopulationen der COU-AA-301- Studie – einer Studie des pU zur Anwendung von Abirateron bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom – und der LATITUDE-Studie. Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen gibt der pU an, Auswertungen anhand von Mittelwertdifferenzen vorzulegen. Ergebnisse hierzu sind in Modul 4 A allerdings für die stärkste Fatigue (Item 3) und die Beeinträchtigung durch Fatigue (Items 4 a–f), nicht jedoch für die durchschnittliche Fatigue (Items 1–3) dargestellt.

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Dies wird im Folgenden für die einzelnen Operationalisierungen beschrieben.

Stärkste Fatigue (BFI Item 3) und ergänzend Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3)

Analog zum Endpunkt Schmerz auf Basis des BPI-SF erscheint es auch für den anhand des BFI-Fragebogens erhobenen Endpunkt Fatigue sinnvoll, die Ergebnisse zur stärksten empfundenen Fatigue (Item 3) separat darzustellen und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Ergebnisse zur durchschnittlichen Fatigue (BFI Items 1–3) sollen lediglich ergänzend dargestellt werden. Sie werden zur Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden.

Das vom pU herangezogene Kriterium einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 2 Punkte für die stärkste Fatigue (Item 3) basiert ausschließlich auf verteilungsbasierten Annahmen und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht

herangezogen. Anstelle werden die Mittelwertdifferenzen zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

Für die Fatigue-Intensität (BFI Items 1–3) legt der pU keine verwertbaren Ergebnisse vor. Die ergänzende Darstellung dieses Endpunkts ist daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich.

Der Endpunkt Fatigue wurde in der STAMPEDE-Studie über die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es liegen keine Daten, weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation vor.

Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f)

Die Beeinträchtigung durch die empfundenen Fatigue (BFI Items 4 a–f) wurde in der LATITUDE-Studie erhoben und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Er wird, analog zum Vorgehen des pU, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Das vom pU herangezogene Kriterium einer Verschlechterung bzw. Verbesserung um mindestens 1,5 Punkte basiert ausschließlich auf verteilungsbasierten Annahmen und wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Anstelle werden die Mittelwertdifferenzen zur Ableitung eines Zusatznutzens betrachtet.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem/ihrem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der Gesundheitszustand über die EQ-5D VAS wurde in beiden Studien (LATITUDE und STAMPEDE) erhoben. Ergebnisse hierzu legt der pU ausschließlich für die LATITUDE-Studie, nicht aber die STAMPEDE-Studie vor.

Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte ab. Die vom pU gewählten Responsekriterien werden für die Auswertung der EQ-5D VAS als adäquat erachtet [14] und der Zusatznutzen wird, analog zum Vorgehen des pU, auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 und 10 Punkte) abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)

In der LATITUDE-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand des Fragebogens FACT-P erhoben.

Der FACT-P setzt sich aus 5 Subskalen zusammen:

- 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G):
 - physisches Wohlbefinden (PWB Subskala),
 - soziales / familiäres Wohlbefinden (SFWB Subskala),
 - funktionelles Wohlbefinden (FWB Subskala),
 - emotionales Wohlbefinden (EWB Subskala),

- 1 Subskala zur Prostatakarzinom-spezifische Beeinträchtigungen (PCS Subskala)

Der pU legt neben Daten zu den 5 Subskalen und zum Gesamtscore des FACT-P zusätzlich Daten zu verschiedenen Kombinationen der Subskalen des FACT-P vor. Hierbei handelt es sich um Auswertungen zum FACT-G (siehe oben), zum TOI (Subskalen PWB, FWB und PCS) und zur PRS (schmerzbezogene Fragen des PCS und PWB). Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung oder Verbesserung um jeweils Skalen-spezifische Responsekriterien ab.

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Die mittels FACT-P gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als patientenrelevant angesehen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch ausschließlich anhand des FACT-P Gesamtscores, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Zur Auswertung des FACT-P-Gesamtscores wird das Responsekriterium einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (MID) herangezogen. Diese MID war in der LATITUDE-Studie präspezifiziert und stellt zudem ein validiertes Responsekriterium dar [15]. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden aufgrund des hohen Informationsgehalts ergänzend dargestellt. Für diese waren die Auswertungen anhand des Responsekriterium Verschlechterung um mindestens 3 Punkte für die LATITUDE-Studie präspezifiziert. Sie werden durch die Arbeit von Cella 2017 ebenfalls gestützt [15].

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30): eingeschlossen

Wie unter der Endpunktkategorie Morbidität beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen, auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es enthält eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der EORTC QLQ-C30 wurde ausschließlich in der STAMPEDE-Studie erhoben. Die anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen.

Analog zu den Ausführungen zur Morbidität liegen nach Angaben des pU zu diesem Erhebungsinstrument keine publizierten Ergebnisse vor und der pU thematisiert diesen Umstand nicht weiter.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine systematischen Auswertungen für die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie vor. Für die LATITUDE-Studie legt der pU die Ergebnisse für Nebenwirkungen als Ereigniszeitanalysen nur für die bevorzugte Begriff(PT)-Ebene vor, die Auswertungen für die Systemorgan-klasse(SOC)-Ebene fehlen.

- Gesamtrate UEs: 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 UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3–4): eingeschlossen
- Gesamtrate Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- Gesamtrate UEs, die zum Tod führen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt UEs, die zum Tod führen, wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser durch die Betrachtung des Gesamtüberlebens bereits erfasst ist.

- Gesamtrate UEs, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtrate UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen, wird nicht eingeschlossen, da dieser Ereignisse beinhaltet, die nicht unbedingt alle als patientenrelevant zu erachten sind und relevante Ereignisse durch den Endpunkt Abbruch wegen UE schon in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

- Gesamtrate UEs, die zur Hospitalisierung führen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtrate UE, die zur Hospitalisierung führen, wird nicht eingeschlossen, da dieser eine Teilmenge der Ereignisse beinhaltet, die durch den Endpunkt Gesamtrate SUE schon in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

- Spezifische UE: eingeschlossen, mit Abweichungen von der Auswahl des pU

Der pU legt in Modul 4 A eine Auswahl von UEs von besonderem Interesse vor. Diese umfassen für die LATITUDE-Studie Herzerkrankungen, Ereignisse aufgrund von Mineralokortikoidüberschuss (Hypertonie, Flüssigkeitsretention / Ödeme, Hypokaliämie), Lebertoxizität (Hepatotoxizität), grauer Star (Katarakt), Osteoporose (einschließlich Osteoporosebedingte Frakturen), Rhabdomyolyse / Myopathie, allergische Alveolitis, Arzneimittelwechselwirkung (CYP2D6), Effekte durch Nahrungsmittel, Anämie, Diarrhö, sexuelle Dysfunktion, Dyspepsia, Harnwegsinfektion, Hämaturie. Für die STAMPEDE-Studie stellt der pU die für die Studie vorliegenden Ereignisraten der relevanten M1-

Patientenpopulation dar. Diese umfassen Herzstörung, Gefäßstörung, gastrointestinale Störungen, allgemeine Funktionseinschränkung, Leberfunktionsstörung, muskuloskelettale Erkrankungen, Atemwegserkrankung sowie jegliche UEs des CTCAE Grads 5.

Das Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht übernommen. Die Auswahl spezifischer UEs für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Flüssigkeitsretention / Ödeme
- Herzinsuffizienz
- ischämische Herzerkrankungen
- Hypokaliämie (PT, CTCAE Grad 3–4)
- ALT erhöht (PT, CTCAE Grad 3–4)
- AST erhöht (PT, CTCAE Grad 3–4)

Die spezifischen UEs Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen sind 2 von 4 Untergruppen des UE Herzerkrankungen, welches der pU im Modul 4 A darstellt. Die 4 Untergruppen des UE Herzerkrankungen sind Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien und andere Herzerkrankungen und wurden a priori anhand standardisierter MedDRA-Abfragen (SMQs) zusammengestellt. Für die ausgewählten Endpunkte Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen sind neben den Gesamtraten insbesondere die Ereignisse mit dem CTCAE Grad 3–4 relevant.

Die spezifischen UE Hypokaliämie, erhöhter ALT-Wert (CTCAE Grad 3–4) und erhöhter AST-Wert (CTCAE Grad 3–4) stimmen teilweise mit den vom pU ausgewählten spezifischen UEs von besonderem Interesse Hypokaliämie und Hepatotoxizität überein. Allerdings beinhalten die vom pU dargestellten UEs jegliche Ereignisse ohne Beschränkung auf einen bestimmten Schweregrad. Somit sind in der Auswertung des pU potenziell Ereignisse enthalten, die nicht patientenrelevant sind.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl größtenteils a priori definierter Subgruppenmerkmale. Von diesen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende betrachtet:

- Alter
 - < 65 vs. ≥ 65

- < 70 vs. ≥ 70
- vorhandene viszerale Metastasen (ja vs. nein)
- Gleason-Score im Primärtumor (< 8 vs. ≥ 8)
- Anzahl vorhandener Knochenmetastasen (≤ 10 vs. > 10)
- Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)

Zum generellen Vorgehen bei der Bewertung der Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 2.7.2.2.

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 auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abirateron 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 Abirateron 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 Abirateron 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 zieht die beiden RCTs LATITUDE und STAMPEDE zum Vergleich von AA-P-ADT mit ADT heran.

Beide Studien ordnet der pU der Evidenzstufe 1b zu, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Er stuft das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend als auch für alle Wirksamkeitsendpunkte jeweils als niedrig ein. Die Ergebnisse der Verträglichkeitsendpunkte schätzt der pU aufgrund einer möglichen informativen Zensierung jeweils als hoch verzerrt ein. Insgesamt ist die Aussagekraft beider Studien aus Sicht des pU hoch.

Übereinstimmend mit dem pU werden die beiden Studien LATITUDE und STAMPEDE (M1-Patientenpopulation) in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Das

Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU folgend für beide Studien als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Bezüglich des Verzerrungspotenzials sowie der Einschätzung der Patientenrelevanz verschiedener Endpunkte der beiden Studien wird dem pU in Teilen gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3).

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

Der pU leitet für das Gesamtüberleben einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Abirateron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und für die Endpunktkategorien Morbidität bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils einen Hinweis auf einen beträchtlichen bzw. geringen Zusatznutzen ab. Für die Schadenendpunkte sieht der pU weder einen Vorteil noch einen Nachteil von Abirateron. Insgesamt leitet der pU für die Zielpopulation einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Abirateron-P-ADT gegenüber ADT ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz, Schweregrad und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Dies betrifft insbesondere den Einschluss einzelner Endpunkte (bspw. PFS, Opiatgebrauch), das Verzerrungspotenzial der Morbiditäts- und gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsendpunkte für die LATITUDE-Studie, die Validierung vorgelegter Responsekriterien für patientenberichtete Endpunkte, und die Gesamtschau der Nutzenkategorie Verträglichkeit. Insgesamt ergibt sich in der vorliegenden Nutzenbewertung bei Abwägung der positiven und negativen Effekte ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Abirateron-P-ADT gegenüber ADT.

Der pU weist darauf hin, dass die durchgeführten Subgruppenanalysen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Effektmodifikationen zeigen. Aus diesen ließe sich jedoch kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit AA-P-ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitierten. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen seien insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Der pU leitet den Zusatznutzen daher ausschließlich basierend auf der gesamten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ebenfalls keine differenzierten Aussagen für einzelne Patientensubgruppen getroffen, wobei die Gründe hierfür von denjenigen des pU abweichen (siehe Abschnitte 2.4.4 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, 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 auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Abirateron 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 Abirateron herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU nennt keine Surrogatendpunkte, die in der Nutzenbewertung verwendet worden sind. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

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

Die Erkrankung Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation ist Abirateron gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) indiziert [3].

Der pU operationalisiert das Hochrisikokriterium des mHSPC wie folgt:

Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Faktoren:

- ≥ 3 Knochenmetastasen
- Vorhandensein von messbaren Viszeralmetastasen
- Gleason-Score von ≥ 8 .

Eine alternative Operationalisierung des Hochrisikokriteriums stellt der pU mit dem Vorliegen einer hohen Tumorlast folgendermaßen dar:

- ≥ 4 Knochenmetastasen, davon ≥ 1 außerhalb der Wirbelkörper
oder
- Vorhandensein von Viszeralmetastasen

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU berichtet von einer Behandlungslücke für Patienten mit mHSPC. Durch die Zulassungserweiterung von Abirateron soll diese für neu diagnostizierte Hochrisikopatienten geschlossen werden, indem Abirateron das Gesamtüberleben bei einer guten Verträglichkeit verbessere, die Krankheitssymptomatik hinauszögere und damit die Lebensqualität der Patienten erhalten bleibe.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zunächst bestimmt der pU die Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) für das Jahr 2017. Dafür entnimmt er die Fallzahlen der neu erkrankten Patienten der Jahre 2008 bis 2013 (Datenstand 03.11.2016) des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [16] und berechnet für diesen Zeitraum einen Mittelwert von 65 323 Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom.

Dieser Mittelwert stellt laut pU die Inzidenz für das Jahr 2017 und die Grundlage für seine weiteren Berechnungen dar.

Der pU geht davon aus, dass alle neu diagnostizierten Patienten hormonsensitiv sind.

1) Patienten mit Prostatakarzinom und Fernmetastasen bei Erstdiagnose

Der pU legt 2 Quellen vor, um den Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose zu erhalten:

Die Deutsche Krebsgesellschaft legt im letzten Jahresbericht Kennzahlen landesweiter zertifizierter Prostatakrebszentren aus dem Jahr 2015 offen [17]. Auf Grundlage dieser Daten weisen von 20 643 Primärfällen 5,57 % eine Fernmetastasierung auf. Der pU überträgt diesen Anteil auf Patienten mit einer Erstdiagnose.

Zudem entnimmt der pU dem Bericht des Landeskrebsregisters Baden-Württemberg einen Anteil von 7 % mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose [18]. Dieser Anteil basiert auf den Angaben zu 6420 neu diagnostizierten Patienten in den Jahren 2012 und 2013 mit Angaben zum Status der Metastasierung.

Der pU bildet einen gewichteten Mittelwert von 5,9 % der neu diagnostizierten Patienten, die Fernmetastasen aufweisen (3854 Patienten).

2) Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom, Fernmetastasen und Hochrisikofaktoren bei Erstdiagnose

Der pU weist in diesem Rechenschritt eine Spanne für die Anteilswerte aus, indem er das Hochrisikokriterium des mHSPC über 2 unterschiedliche Wege operationalisiert:

a) Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Kriterien in Anlehnung an die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie von Abirateron des aktuellen Anwendungsgebiets:

- ≥ 3 Knochenmetastasen
- Vorhandensein von messbaren Viszeralmetastasen
- Gleason-Score von ≥ 8

Für die Bestimmung des Anteils zieht der pU eine Datenbankabfrage des Registers „UroCloud“ heran [19]. Laut Website verwenden 40 Kliniken und 300 dokumentierende Ärztinnen und Ärzte und Assistenzpersonal dieses Register für die Dokumentation urologischer Erkrankungen. Es wurde ein Anteil von 2,64 % des Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinoms innerhalb der Patientenpopulation mit neu diagnostiziertem Prostatakrebs ermittelt. Neben den oben genannten Kriterien erfolgte die Abfrage mit den Bedingungen, dass die neu diagnostizierten Patienten eine maximal 3-monatige Androgendeprivations-therapie (ADT) erhalten haben dürfen und Fernmetastasen spätestens 3 Monate nach Diagnose aufgetreten sind.

Um den Anteil von 2,64 %, der aus neu diagnostizierten Patienten gewonnen wurde, auf die neu diagnostizierten Patienten mit Fernmetastasen aus Schritt 1) zu übertragen, dividiert der pU diesen Anteil durch 5,9 % aus Schritt 1) und erhält somit einen Anteil von 44,75 % der Patienten mit dem Hochrisikokriterium innerhalb der Patientenpopulation mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom und Fernmetastasen.

b) Vorliegen einer hohen Tumorlast:

- ≥ 4 Knochenmetastasen, davon ≥ 1 außerhalb der Wirbelkörper oder
- Vorhandensein von Viszeralmetastasen

Diesen Anteil gewinnt der pU mithilfe von 3 Quellen. Ein Abstract über 2 klinische Studien präsentiert in der Ergebnistabelle Patientengruppen stratifiziert nach ihrer Tumorlast [20]. Es lassen sich Anteile von 73,22 % beziehungsweise 56,25 % der neu diagnostizierten Patienten mit hoher Tumorlast an allen 575 beziehungsweise 272 neu diagnostizierten Patienten mit Prostatakarzinom entnehmen. Einen weiteren Anteil von 60,66 % gewinnt der pU über ein veröffentlichtes Poster, das über Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom berichtet, die in den Jahren 1990 bis 2013 in bestimmten Einrichtungen der USA behandelt wurden [21]. 60,66 % der 244 neu diagnostizierten Patienten wiesen eine hohe Tumorlast auf. Abschließend bildet der pU einen gewichteten Mittelwert von 66,18 % für diesen Teilrechenschritt.

Somit weist der pU für Schritt 2) einen Anteil mit einer Spanne von 44,75 % bis 66,18 % aus.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteil von 86,0 % ermittelt der pU eine Anzahl von 1484 bis 2194 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU liefert zur Bestimmung der Inzidenz ein Dokument des ZfKD mit dem Datenstand vom 03.11.2016 und errechnet damit einen Mittelwert (65 323 Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom). Es sind aktuellere Zahlen mit Datenstand vom 29.11.2017 einschließlich des Jahres 2014 abrufbar. Der aktuelle „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ aus November 2016 prognostiziert für das Jahr 2020 „unter der Annahme ab 2013 gleichbleibender Erkrankungsraten in allen Altersgruppen“ eine Inzidenz von 66 800 [22]. Der aktuellere Bericht zum „Krebs in Deutschland für 2013 / 2014“ aus dem Jahr 2017 prognostiziert 60 700 neu erkrankte Patienten für das Jahr 2018 [22]. Der angenommene Mittelwert des pU liegt in dem vom Robert Koch-Institut prognostizierten Bereich.

zu Schritt 1 und 2a)

Es bleibt offen, ob in den spezialisierten Zentren eingeschlossene Patienten ausreichend repräsentativ für alle Patienten mit Prostatakarzinom sind. Die aus den Zentren gewonnenen Anteile sind daher mit Unsicherheit verbunden.

Es ist nicht abschließend geklärt, ob die sogenannten Primärfälle im Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft (siehe Schritt 1) dieselben Eigenschaften zur Metastasierung aufweisen wie zum Zeitpunkt der Diagnose. Daher ist dieser Anteil mit Unsicherheit behaftet.

Obwohl der pU das Dokument zur Datenabfrage bei „UroCloud“ (siehe Schritt 2a), welches unter Betriebs- und Geschäftsgeheimnis steht, mitliefert, lassen sich nicht alle Abfrageschritte für die Bestimmung dieses Anteils bis ins Detail nachvollziehen.

zu Schritt 2b)

Der pU verwendet eine zusätzliche Operationalisierung für das Hochrisikokriterium bei mHSPC. Diese unterscheidet sich von dem aus der Zulassungsstudie (siehe Schritt 2a). Für das Hochrisikokriterium bei mHSPC existiert keine einheitliche Definition. Geht man davon aus, dass das aktuelle Anwendungsgebiet von Abirateron eng gefasst ist und sich ausschließlich auf die Patienten mit den definierten Hochrisikofaktoren der Zulassungsstudie bezieht, so ist diese zusätzliche Operationalisierung entbehrlich.

Abgesehen davon, sind die Anteile in diesem Rechenschritt aufgrund der fraglichen Übertragbarkeit epidemiologischer Kennzahlen aus klinischen Studien mit Unsicherheit versehen.

Der pU bildet jeweils einen gewichteten Mittelwert in den Rechenschritten, in denen er mehrere Anteile gewinnt. Hier wäre die Ausweisung von Spannen angemessener, um der Unsicherheit Rechnung zu tragen.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist trotz der Unsicherheiten in der angegebenen Spanne des pU zu erwarten. Wird die Definition der Zulassungsstudie zum Hochrisikokriterium beim mHSPC zugrunde gelegt, befindet sie sich im unteren Bereich der Spanne. Wird die Definition des Hochrisikokriteriums breiter gefasst (z. B. nach Tumorlast vgl. Schritt 2b), so erhöht sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU verweist auf die Unsicherheit zur zukünftigen Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms. Er nimmt weiterhin die errechneten Mittelwerte der Jahre 2008 bis 2013 für die Inzidenz und Prävalenz für die nächsten 5 Jahre an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß 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 den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Kosten für Abirateron werden in Kombination mit Prednisolon / Prednison sowie chirurgischer oder medizinischer Kastration bewertet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom ist:

- eine konventionelle ADT in Form einer operativen Kastration oder medikamentösen Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten
- gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,23-29].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels einschließlich der Kombinationsarzneimittel und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2017 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sämtliche Apotheken- und Herstellerrabatte.

Für die operative Kastration (Orchiektomie) setzt der pU den Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.x und die Fallpauschale M04D an. Mit dem Bundesbasisfallwert von 2017 berechnet er somit einmalig anfallende Kosten in Höhe von 2478,06 €. Der pU diskutiert keine andere Fallpauschalen, die zur Kostenberechnung der Orchiektomie herangezogen werden können.

Für Leuprorelin legte pU eine Packung mit einem 3-Monats-Depot zugrunde. Eine Packung mit einem 6-Monats-Depot steht ebenfalls zur Verfügung, die aber teurer ist.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen zum Beispiel unter der Therapie von Abirateron durch notwendige Kontrollen der Transaminasen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 47 793,53 € bis 48 886,89 € für das zu bewertende Arzneimittel Abirateron in Kombination mit Prednisolon / Prednison sowie chirurgischer oder medizinischer Kastration.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie konventionelle ADT gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1389,12 € bis 2478,06 € an.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie konventionelle ADT mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1825,56 € bis 3099,25 € an.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass die ermittelte Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unter anderem aufgrund von Kontraindikationen und Therapieabbrüchen als Obergrenze anzusehen ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist trotz Unsicherheiten in der angegebenen Spanne des pU zu erwarten. Wird die Definition der Zulassungsstudie zum Hochrisikokriterium beim mHSPC zugrunde gelegt, befindet sie sich im unteren Bereich der Spanne. Wird die Definition des Hochrisikokriteriums breiter gefasst, so erhöht sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien liegen in einer plausiblen Größenordnung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Abirateron ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon

- zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (Androgen Deprivation Therapy, ADT)
- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist
- zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eine konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT)^b ▪ ggf. in Kombination mit nicht steroidalen Antiandrogenen (Flutamid oder Bicalutamid) 	Beleg für einen beträchtlich Zusatznutzen ^c
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten c: Patienten mit Hirnmetastasen oder einem ECOG / WHO Performance Status > 2 wurden in den Studien LATITUDE und STAMPEDE nicht untersucht ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>		

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Abirateron	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	1484 bis 2194	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist trotz Unsicherheiten in der angegebenen Spanne des pU zu erwarten. Wird die Definition der Zulassungsstudie zum Hochrisikokriterium beim mHSPC zugrunde gelegt, befindet sie sich im unteren Bereich der Spanne. Wird die Definition des Hochrisikokriteriums breiter gefasst, so erhöht sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: 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
Abirateron mit Prednison / Prednisolon sowie chirurgische oder medizinische Kastration	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	47 793,53 bis 48 886,89	Die Angaben der Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) ^b		1389,12 bis 2478,06	
konventionelle ADT mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)		1825,56 bis 3099,25	
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für eine chirurgische Kastration. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Abirateronacetat (Zytiga®) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 1000 mg (zwei 500 mg Filmtabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Die Anwendung zusammen mit Lebensmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich.

Zytiga ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis Prednison bzw. Prednisolon beträgt beim mHSPC 5 mg täglich.

Für Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie, Patienten, die während der Behandlung mit Zytiga eine Hypokaliämie oder Hepatotoxizität entwickeln, Patienten mit leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind weiterführende Dosierungsempfehlungen sowie empfohlene Kontrollen in der Fachinformation beschrieben.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Zytiga + P/P: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, schwere Leberfunktionsstörungen.

Zytiga ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Außerdem bestehen folgende Warnhinweise: Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses; Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung; Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen; Knochendichte; Vorangegangene Therapie mit Ketokonazol; Hyperglykämie; Anwendung zusammen mit Chemotherapie; Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile; Potenzielle Risiken Anämie und sexuelle Funktionsstörung; Einfluss auf die Skelettmuskulatur; Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Es wurden folgende Wechselwirkungen berichtet: Starke CYP3A4-Induktoren sollen während der Behandlung mit Zytiga vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternativ. Abirateronacetat ist ein Inhibitor der Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8. Bei der Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten; bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll ggf. eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem CYP2C8-Substrat

mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig mit Zytiga angewendet wird.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Zytiga mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren können, Vorsicht geboten. Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für einzelne Patientengruppen.

Janssen-Cilag gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Abirateronacetat im EU-Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Janssen-Cilag International. Abirateronacetat (ZYTIGA 500 mg Filmtabletten). 11.2017.
4. MRC Clinical Trials Unit. STAMPEDE [online]. URL: <http://www.stampetrials.org>.
5. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 338-351.
6. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017; 84: 88-101.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
8. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
9. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23(2): 129-138.
10. Wong K, Zeng L, Zhang L, Bedard G, Wong E, Tsao M et al. Minimal clinically important differences in the brief pain inventory in patients with bone metastases. *Support Care Cancer* 2013; 21(7): 1893-1899.
11. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94(2): 149-158.
12. Younger J, McCue R, Mackey S. Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13(1): 39-43.
13. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K. Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *J Support Oncol* 2011; 9(2): 72-78.

14. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
15. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 2009; 12(1): 124-129.
16. Robert Koch-Institut. Prostatakarzinom: Inzidenz und Prävalenz in Deutschland (Datenbankabfrage) [online]. 2016. URL: <http://www.krebsdaten.de/abfrage>.
17. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2017: Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren; Auditjahr 2016 / Kennzahlenjahr 2015 [online]. 2017 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/pz_jahresbericht-2017-A1_170427.pdf.
18. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Berichtsjahre 2012/2013 [online]. 2017 [Zugriff: 04.08.2017]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2010_2011.pdf.
19. Docxcellence. Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom [internes Dokument] [online]. URL: <http://www.urocloud.de>.
20. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA et al. Burden of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel. *J Clin Oncol* 2017; 35(6 Suppl): 136.
21. Francini E, Gray KP, Xie W, Kantoff P, Harshman LC, Taplin ME et al. Prior therapy and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in a hospital-based database [Poster]. 2017.
22. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
23. AstraZeneca. Goserelin (Zoladex 10,8 mg): Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Sanofi-Aventis Deutschland. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 21.07.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Hexal. Leuprorelin (Leuprone HEXAL® 3-Monatsdepot 5 mg Implantat) [online]. 03.2014 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de>.

26. Ipsen Pharma. Triptorelin (Pamorelin LA 22,5 mg): Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Ferring Arzneimittel. Degarelix (FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung): Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 30.10.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. T. A. D. Pharma. Bicalutamid (Bicadex 50 mg Filmtabletten): Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Biosyn Arzneimittel. FLUTAMID-biosyn: Fachinformation [online]. 08.2011. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Metaanalysen

Abirateron-P-ADT vs. ADT
 Gesamtüberleben Subgruppenmerkmal Gleason Score
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

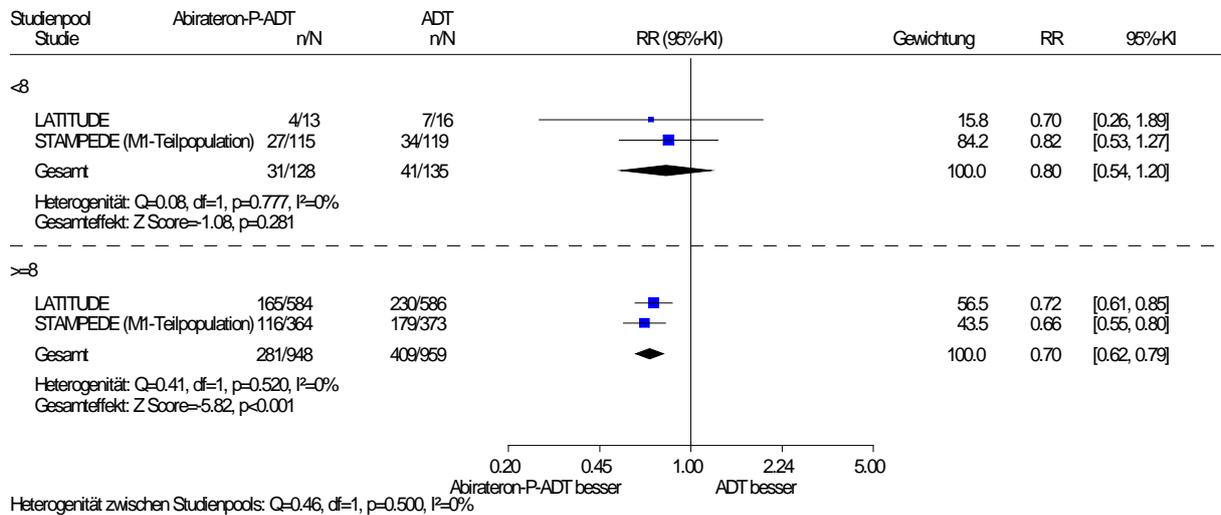


Abbildung 1: Metaanalyse zum Merkmal Gleason-Score als Effektmodifikator für den Endpunkt Gesamtüberleben

Abirateron-P-ADT vs. ADT
 Gesamtüberleben
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

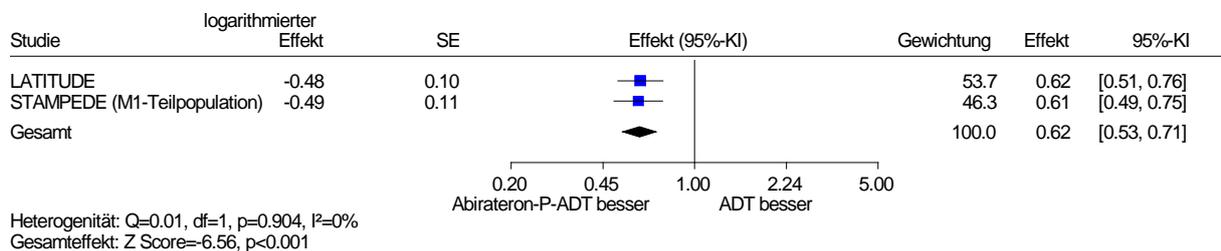


Abbildung 2: Metaanalyse zum Gesamtüberleben

Abirateron-P-ADT vs. ADT
 Skelettbezogene Ereignisse
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

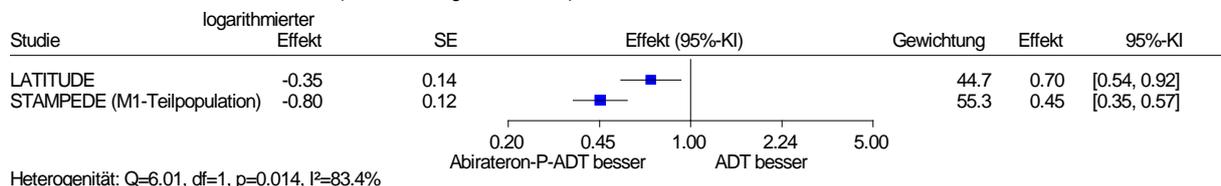


Abbildung 3: Metaanalyse zu skelettbezogenen Ereignissen

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven

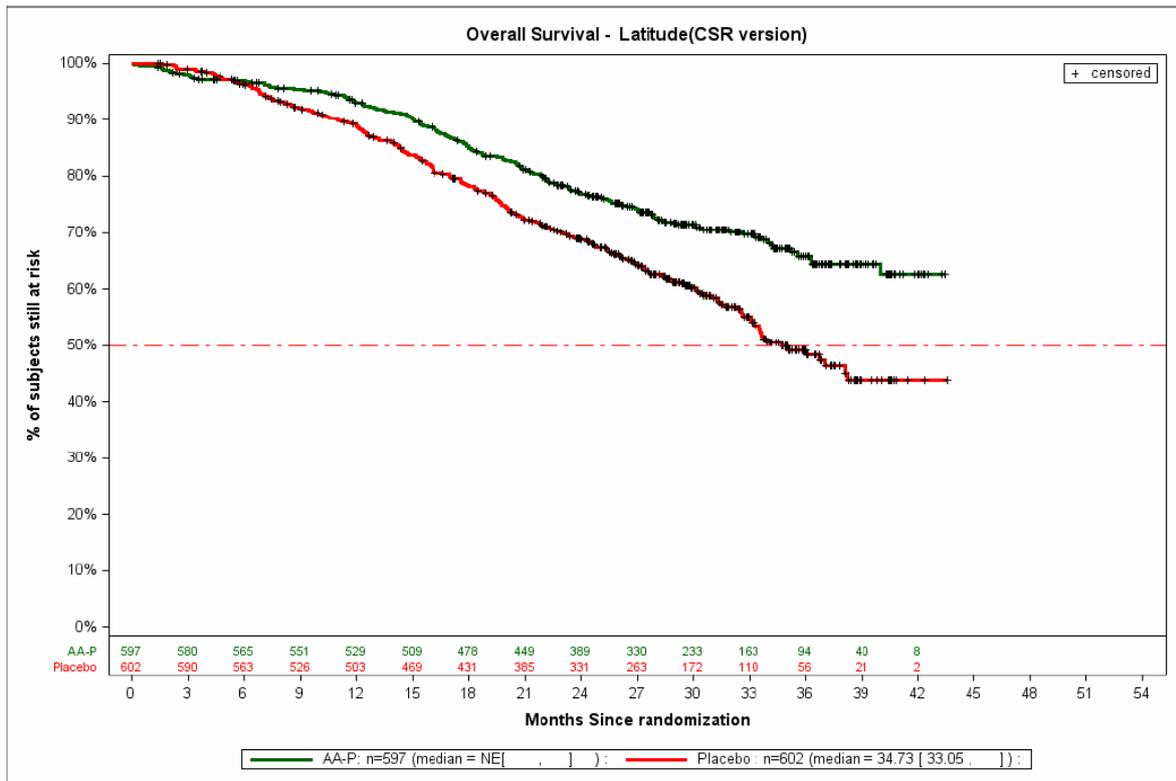
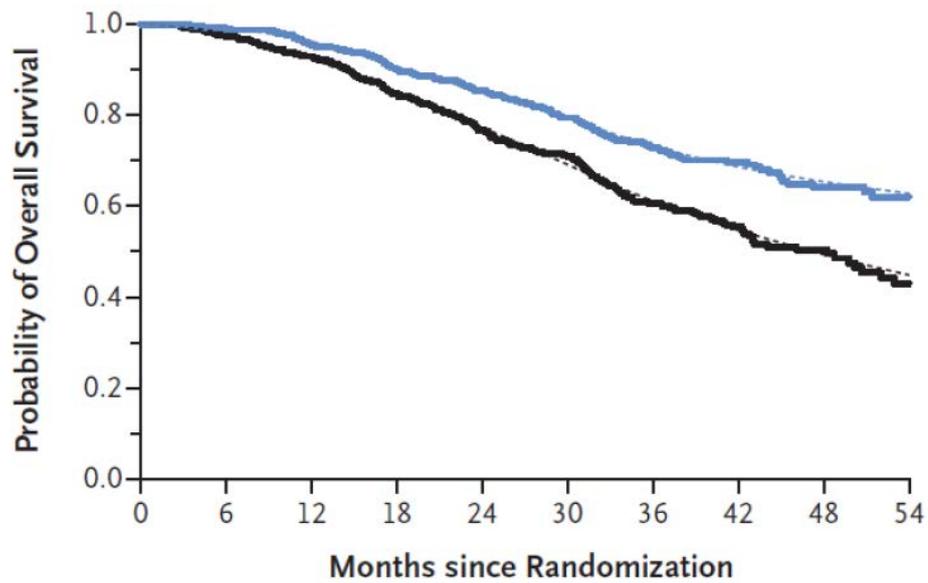


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der LATITUDE-Studie



	No. of Patients							
	(no. of deaths)							
Combination therapy	500 (22)	469 (50)	415 (57)	256 (18)	81			
ADT alone	502 (35)	460 (80)	371 (73)	215 (23)	60			

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der M1-Patientenpopulation aus der STAMPEDE-Studie (blaue Kurve: Behandlung mit Abirateron-P-ADT, schwarze Kurve: Behandlung mit ADT)

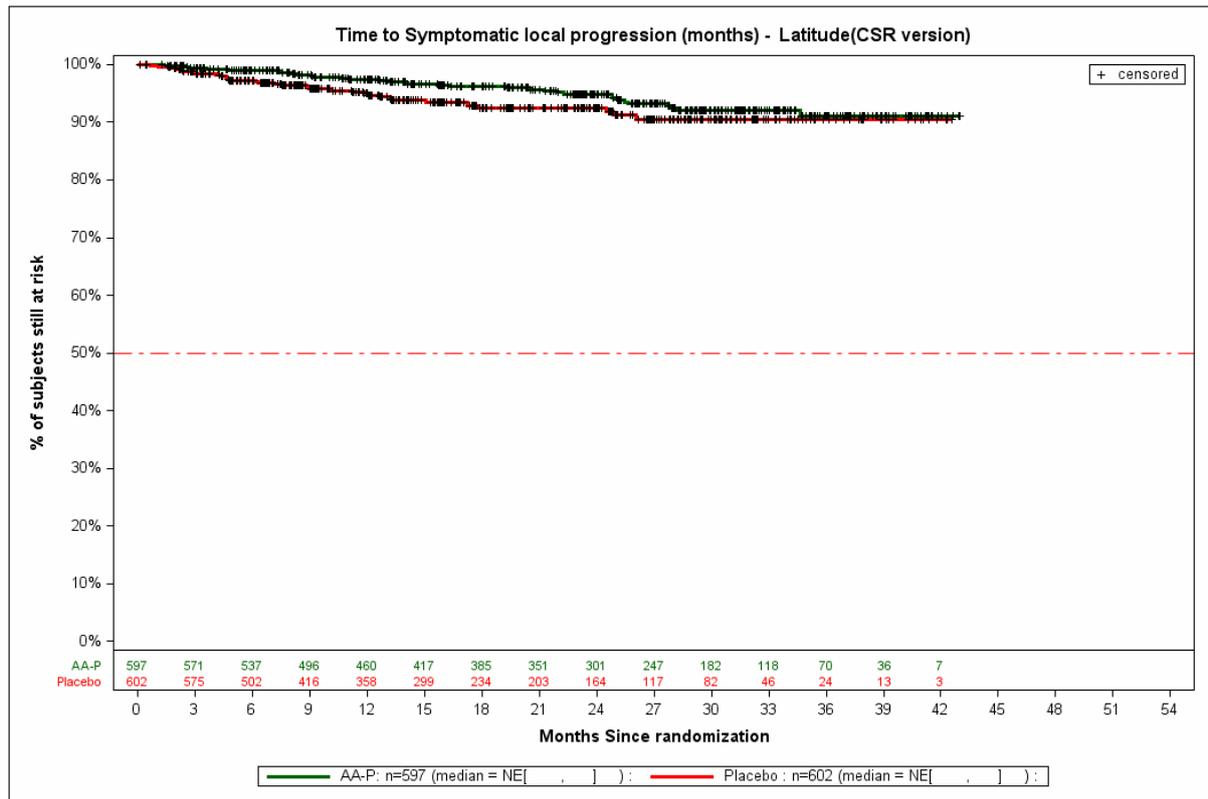


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur symptomatischen lokalen Krankheitsprogression aus der LATITUDE-Studie

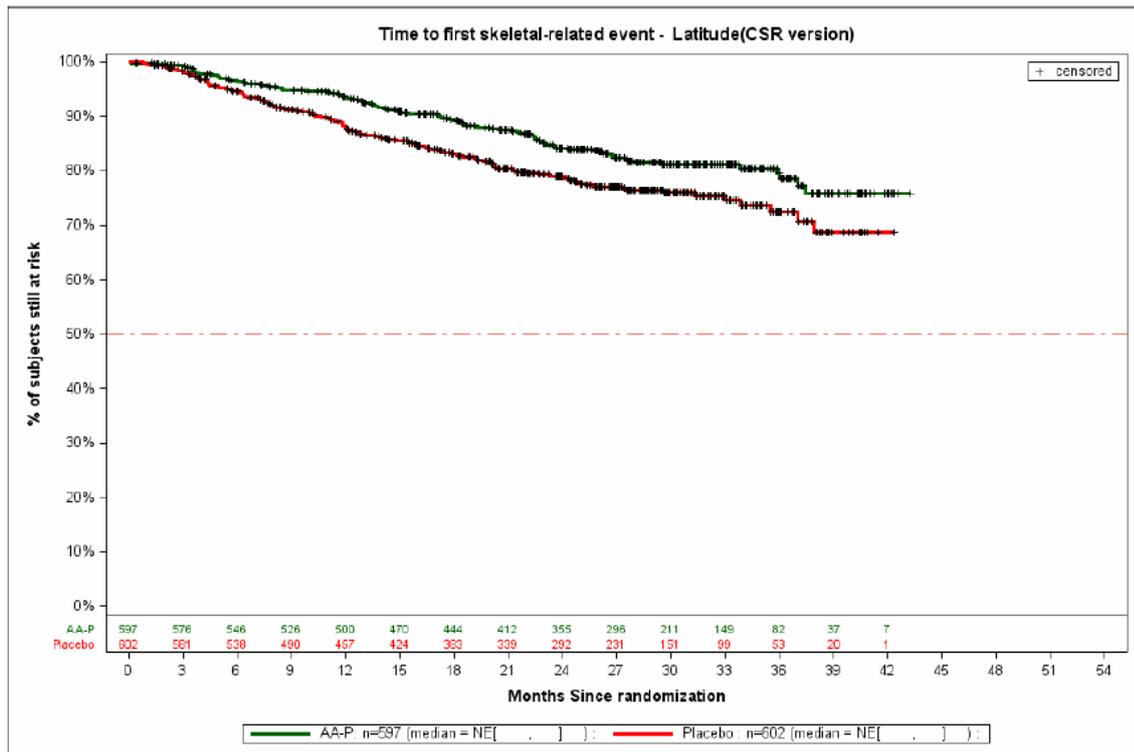


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu skelettbezogenen Ereignissen aus der LATITUDE-Studie

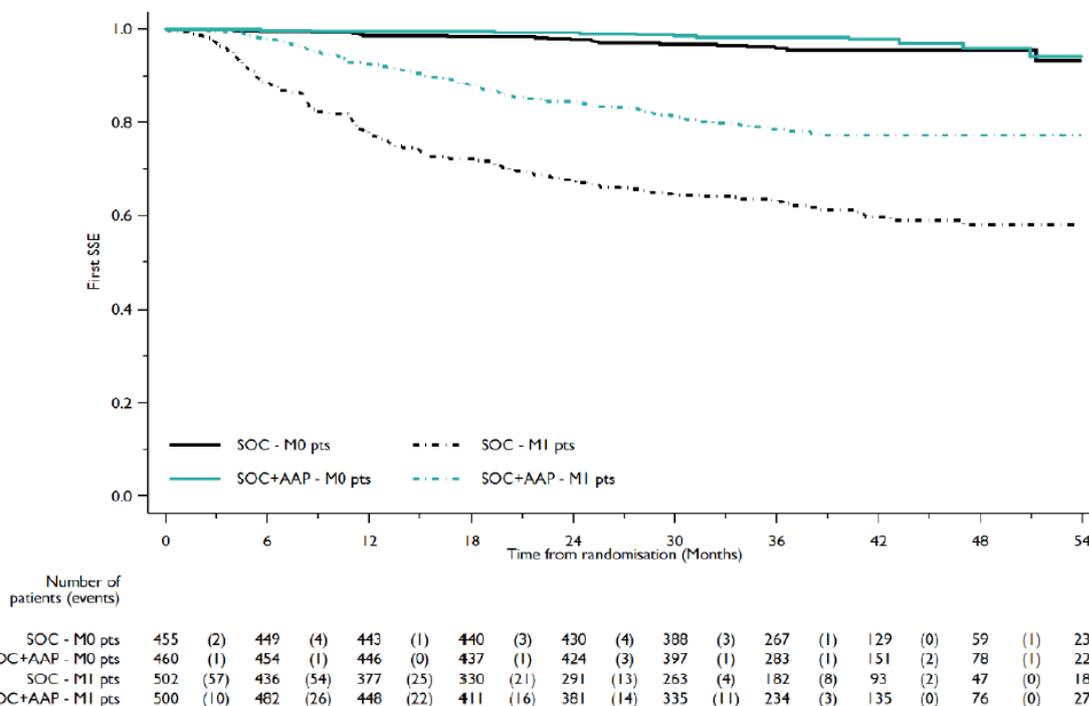


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu skelettbezogenen Ereignissen der M1-Teilpopulation aus der STAMPEDE-Studie

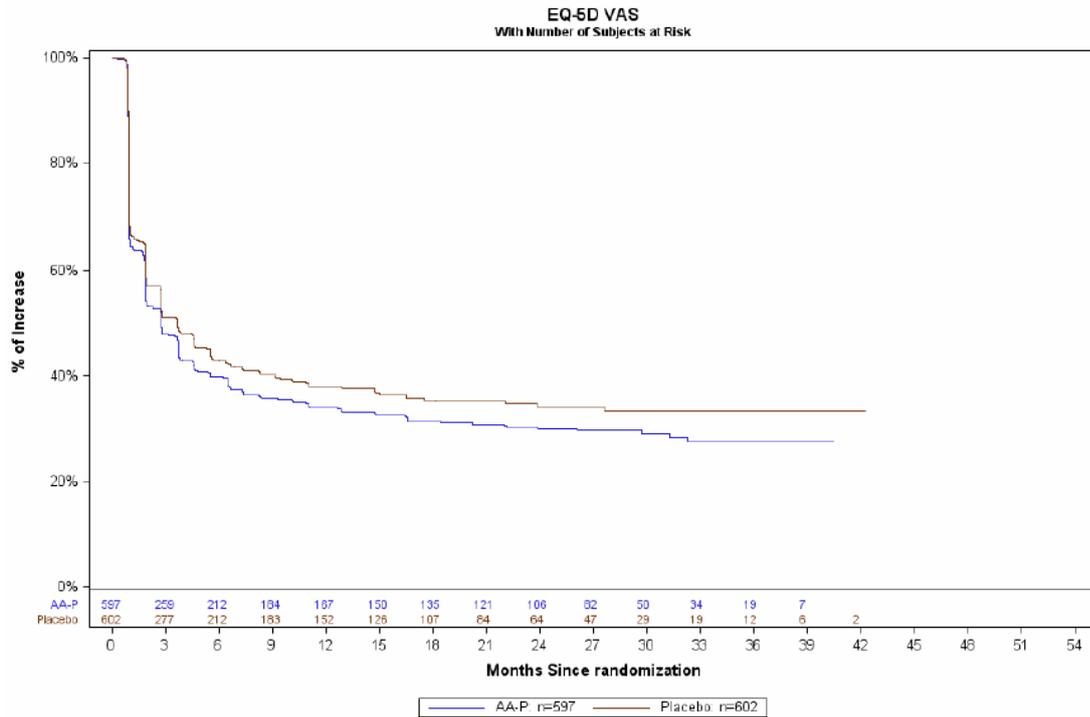


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, Responsekriterium 7 Punkte) aus der LATITUDE-Studie

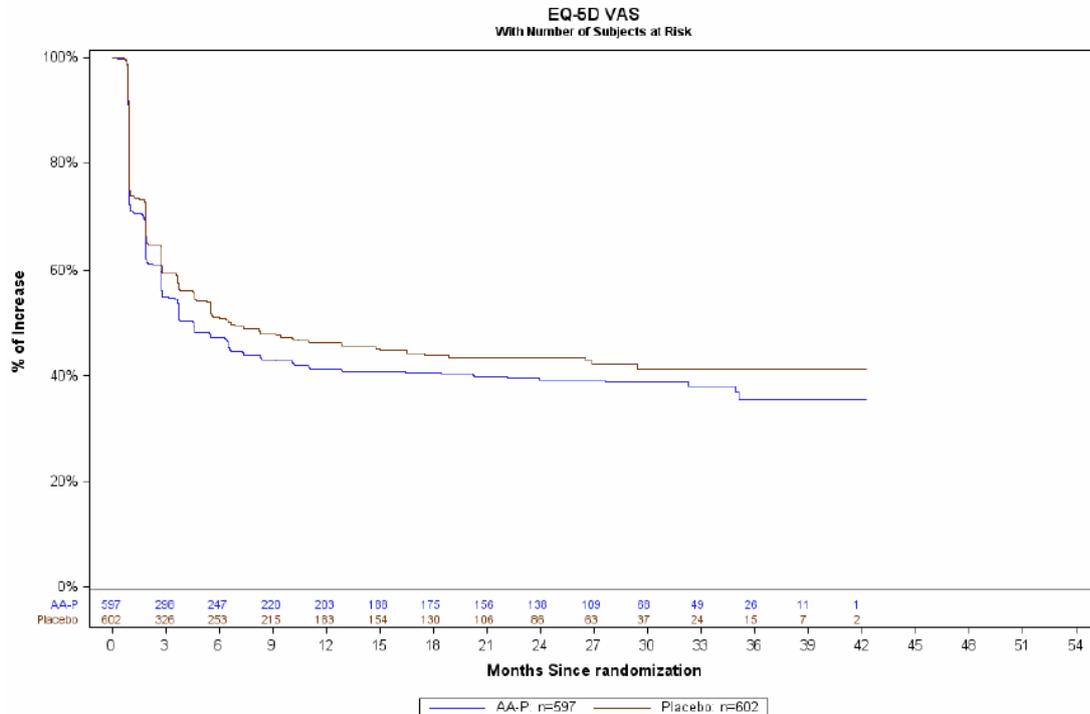


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS, Responsekriterium 10 Punkte) aus der LATITUDE-Studie

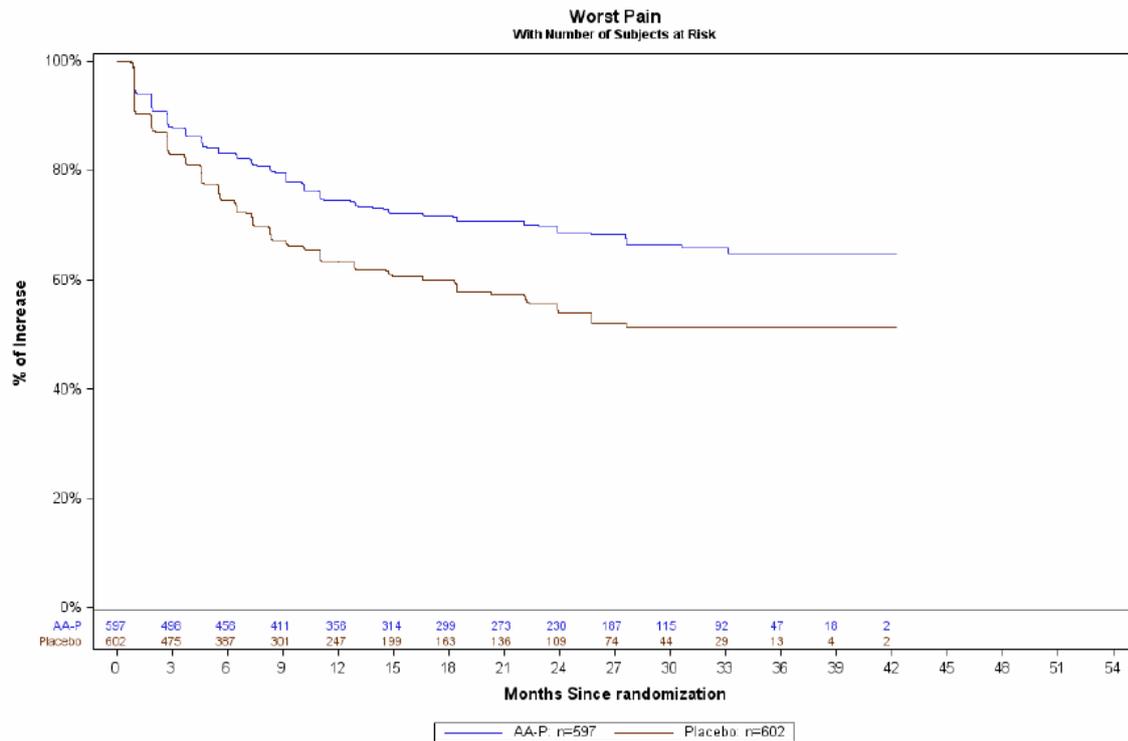


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3, Responsekriterium 2 Punkte) aus der LATITUDE-Studie

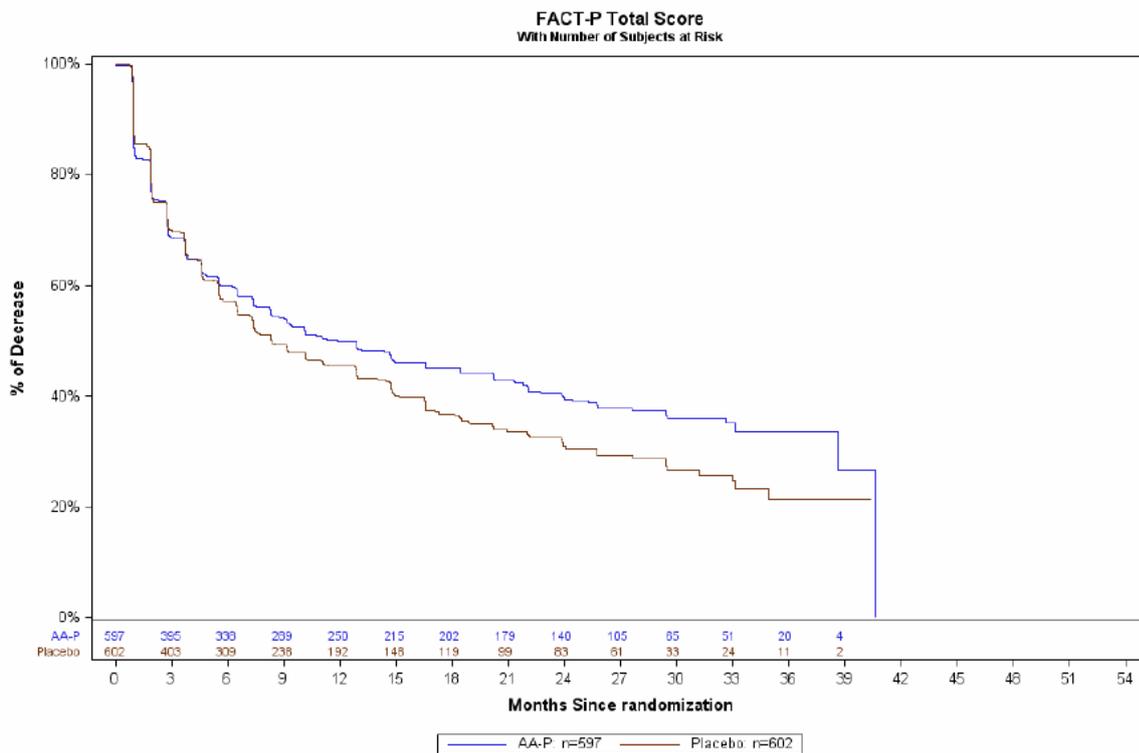


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P Gesamtscore, Responsekriterium 10 Punkte) aus der LATITUDE-Studie

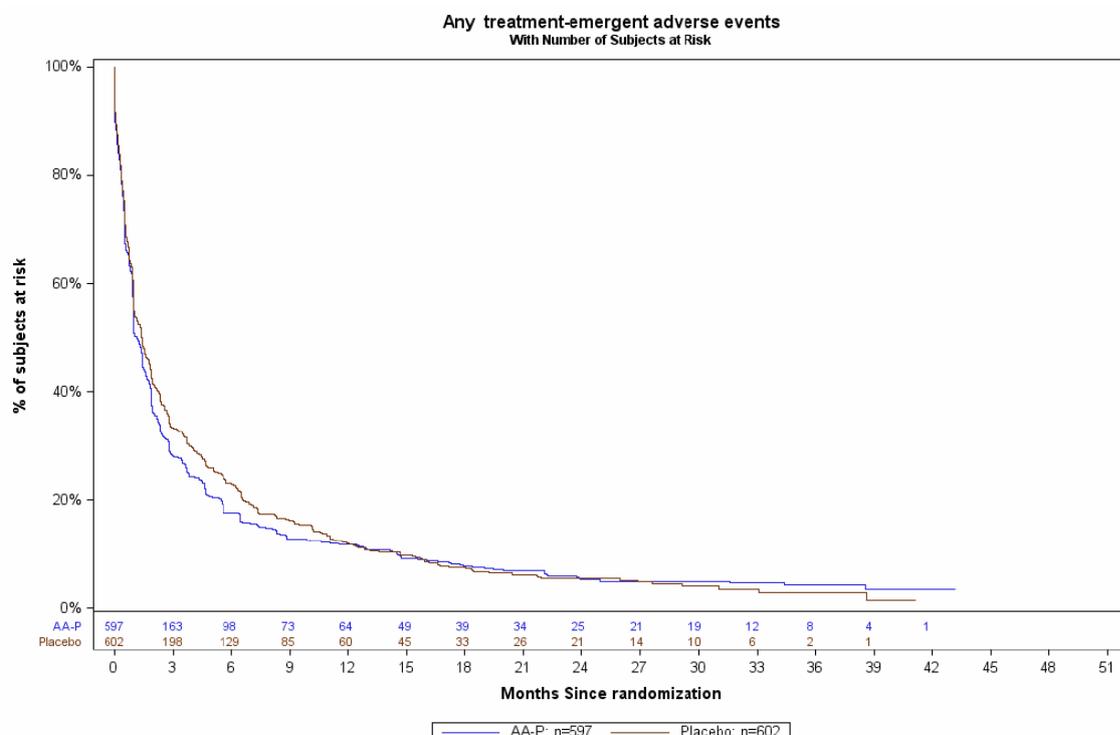


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zu jeglichen UEs aus der LATITUDE-Studie

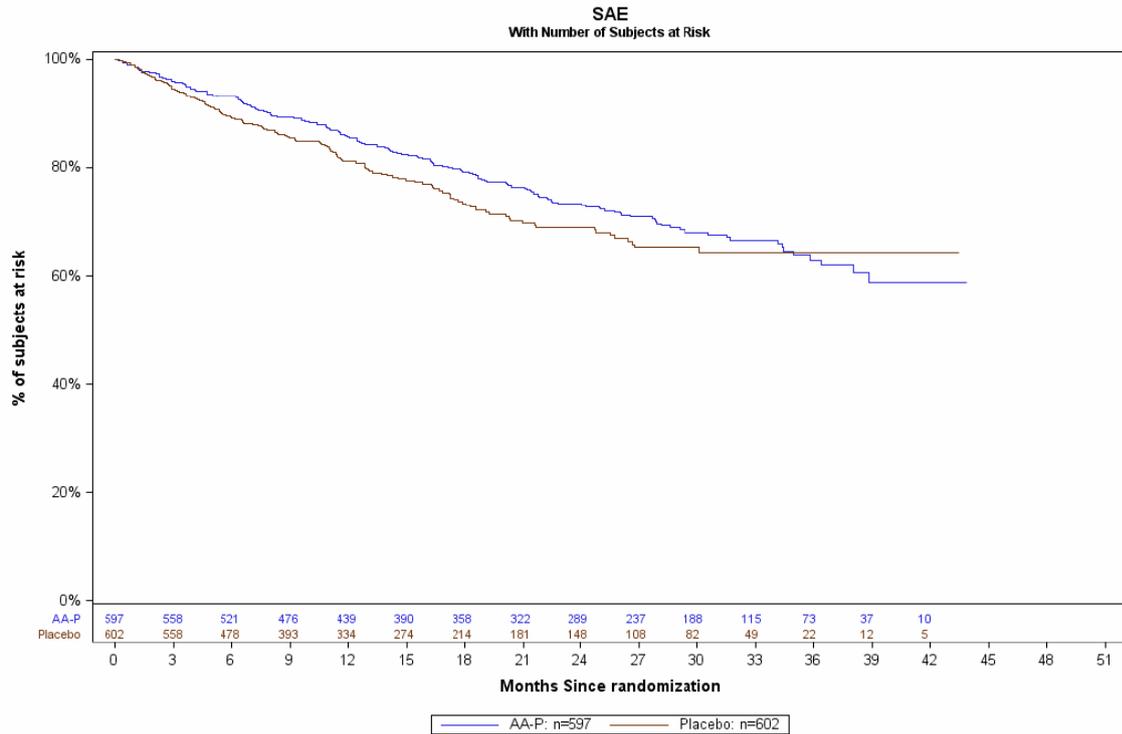


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zu SUEs aus der LATITUDE-Studie

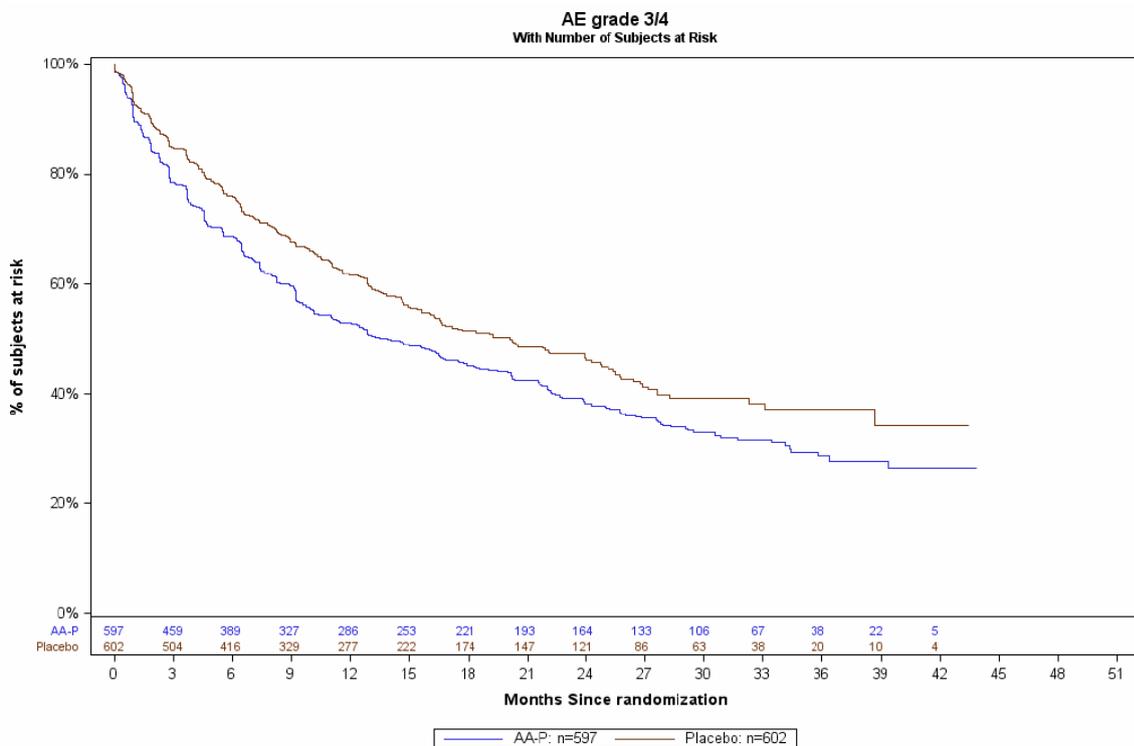


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zu schweren UEs (CTCAE Grad 3–4) aus der LATITUDE-Studie

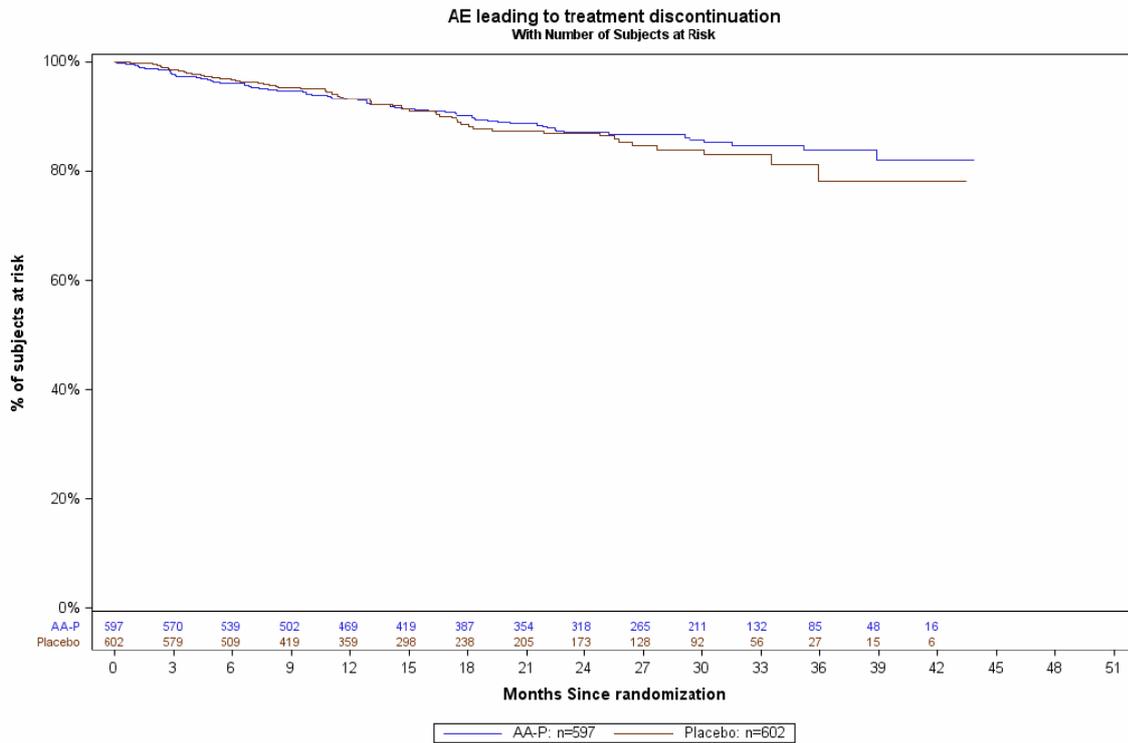


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zu UEs, die zum Therapieabbruch führten, aus der LATITUDE-Studie

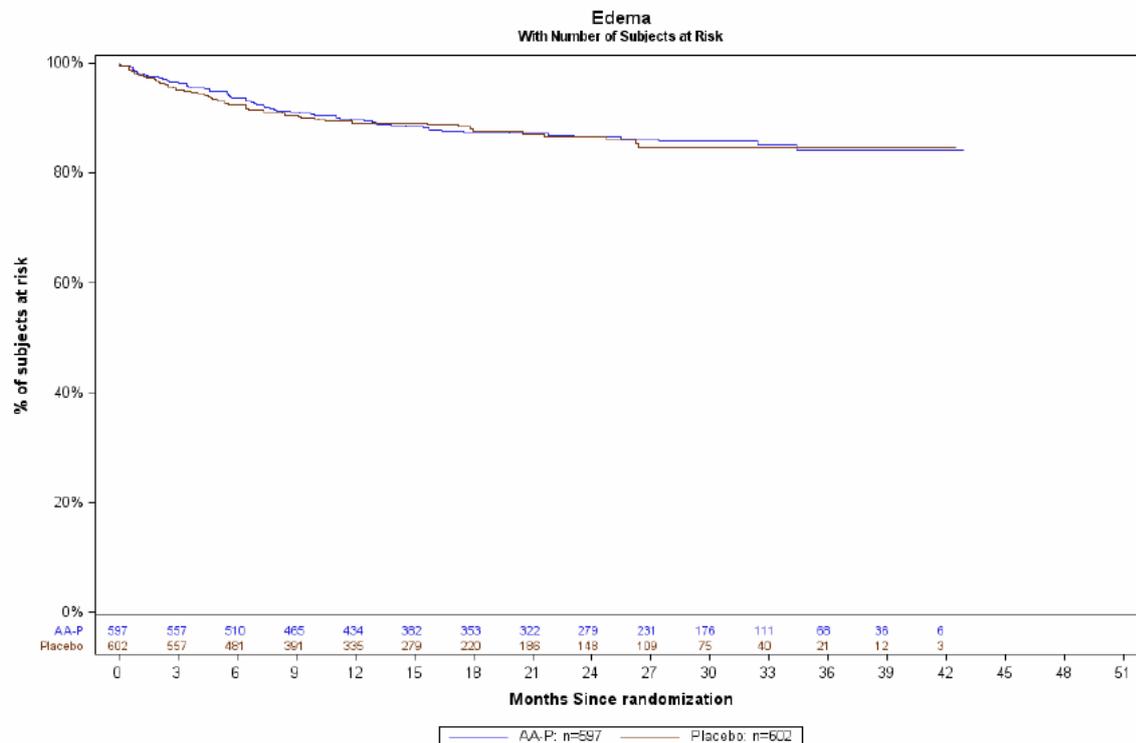


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum UE Flüssigkeitsretention / Ödeme aus der LATITUDE-Studie

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die folgenden Tabellen zu UEs beziehen sich ausschließlich auf die LATITUDE-Studie. Für die STAMPEDE-Studie liegen keine systematischen Auswertungen der Nebenwirkungen für die M1-Patientenpopulation vor.

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis ^a n (%)	
	Abirateron-P-ADT N = 597	ADT ^c N = 602
LATITUDE		
Gesamtrate UEs	558 (93,5)	557 (92,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	297 (49,7)	319 (53,0)
Rueckenschmerzen	110 (18,4)	123 (20,4)
Arthralgie	89 (14,9)	86 (14,3)
Knochenschmerzen	74 (12,4)	88 (14,6)
Schmerz in einer Extremitaet	65 (10,9)	69 (11,5)
Gefaesserkrankungen	275 (46,1)	204 (33,9)
Hypertonie	219 (36,7)	133 (22,1)
Hitzewallung	92 (15,4)	75 (12,5)
Untersuchungen	232 (38,9)	203 (33,7)
Alaninaminotransferase erhoeht	98 (16,4)	77 (12,8)
Aspartataminotransferase erhoeht	87 (14,6)	68 (11,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	223 (37,4)	162 (26,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	223 (37,4)	157 (26,1)
Hypokaliaemie	122 (20,4)	22 (3,7)
Hyperglykaemie	75 (12,6)	68 (11,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	199 (33,3)	195 (32,4)
Obstipation	62 (10,4)	67 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	191 (32,0)	206 (34,2)
Ermuedung	77 (12,9)	86 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	127 (21,3)	114 (18,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	122 (20,4)	141 (23,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	98 (16,4)	66 (11,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81 (13,6)	61 (10,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	78 (13,1)	107 (17,8)
Anaemie	54 (9,0)	85 (14,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	77 (12,9)	81 (13,5)
Psychiatrische Erkrankungen	65 (10,9)	50 (8,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

<p>a: UEs CTCAE Grad 5 nicht enthalten. b: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schriftweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c: ADT mit zusätzlicher Gabe von Placebo für Prednison und Abirateron ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abirateron-P-ADT N = 597	ADT ^c N = 602
SOC^a		
PT^{a, b}		
LATITUDE		
Gesamtrate SUEs	165 (27,6)	146 (24,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (5,9)	21 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	28 (4,7)	34 (5,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (4,7)	29 (4,8)
Herzerkrankungen	19 (3,2)	2 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (3,2)	29 (4,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,2)	10 (1,7)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl., Zysten und Polypen)	12 (2,0)	7 (1,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (1,3)	15 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,0)	13 (2,2)
<p>a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Keine PT erreichte die Häufigkeitsschwelle von 2 %. c: ADT mit zusätzlicher Gabe von Placebo für Prednison und Abirateron ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 25: UEs mit CTCAE Grad 3–4 (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abirateron-P-ADT N = 597	ADT ^b N = 602
SOC^a		
PT^a		
LATITUDE		
Gesamtrate UEs mit Grad 3–4	374 (62,6)	287 (47,7)
Gefaesserkrankungen	127 (21,3)	65 (10,8)
Hypertonie	121 (20,3)	60 (10,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	98 (16,4)	42 (7,0)
Hypokaliaemie	62 (10,4)	8 (1,3)
Hyperglykaemie	27 (4,5)	18 (3,0)
Untersuchungen	69 (11,6)	47 (7,8)
Alaninaminotransferase erhoeht	33 (5,5)	8 (1,3)
Aspartataminotransferase erhoeht	26 (4,4)	9 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	55 (9,2)	72 (12,0)
Knochenschmerzen	20 (3,4)	17 (2,8)
Rueckenschmerzen	14 (2,3)	19 (3,2)
Arthralgie	6 (1,0)	15 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	35 (5,9)	35 (5,8)
Rueckenmarkskompression	12 (2,0)	10 (1,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	31 (5,2)	19 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (5,0)	29 (4,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (4,4)	35 (5,8)
Anaemie	15 (2,5)	27 (4,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (4,4)	39 (6,5)
Ermuedung	10 (1,7)	14 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (3,4)	14 (2,3)
Herzerkrankungen	18 (3,0)	5 (0,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl., Zysten und Polypen)	15 (2,5)	11 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (2,2)	15 (2,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (1,5)	17 (2,8)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen		
b: ADT mit zusaetzlicher Gabe von Placebo fuer Prednison und Abirateron		
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;		
MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl		
Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon;		
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;		
UE: unerwuenshtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Abbruch wegen UEs (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abirateron-P-ADT N = 597	ADT ^c N = 602
SOC ^a PT ^{a, b}		
LATITUDE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	73 (12,2)	61 (10,1)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (2,3)	14 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (2,0)	14 (2,3)
a: MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Kein PT erreichte die Häufigkeitsschwelle von 2 % c: ADT mit zusätzlicher Gabe von Placebo für Prednison und Abirateron ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; P: Prednison / Prednisolon; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Angaben zur Schmerzmedikation in der LATITUDE-Studie

Tabelle 27: Schmerzsenkende Begleitmedikation ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT, Studie LATITUDE

Studie	Patienten n (%)	
	Abirateron-P-ADT N = 597	ADT ^a N = 602
Analgetika	288 (48,2)	292 (48,5)
Anilide	168 (28,1)	163 (27,1)
Paracetamol	156 (26,1)	147 (24,4)
Natürliche Opiumalkaloide	112 (18,8)	121 (20,1)
Morphin	33 (5,5)	30 (5,0)
Oxycodonhydrochlorid	30 (5,0)	29 (4,8)
Panadein co	14 (2,3)	22 (3,7)
Morphinsulfat	13 (2,2)	16 (2,7)
Targin	9 (1,5)	16 (2,7)
Andere Opiode	96 (16,1)	111 (18,4)
Tramadol	53 (8,9)	60 (10,0)
Tramadolhydrochlorid	30 (5,0)	42 (7,0)
Ultracet	21 (3,5)	20 (3,3)
Pyrazolone	60 (10,1)	47 (7,8)
Metamizol Natrium	42 (7,0)	32 (5,3)
Metamizol Magnesium	13 (2,2)	9 (1,5)
Phenylpiperidin Derivate	34 (5,7)	32 (5,3)
Fentanyl	23 (3,9)	19 (3,2)
andere Analgetika und Antipyretika	26 (4,4)	28 (4,7)
Pregabalin	12 (2,0)	20 (3,3)
Salicylsäure und Derivate	14 (2,3)	7 (1,2)
Acetylsalicylsäure	12 (2,0)	4 (0,7)
Antiinflammatorische und antirheumatische Mittel	229 (38,4)	250 (41,5)
Propionsäure Derivate	138 (23,1)	151 (25,1)
Ibuprofen	57 (9,5)	74 (12,3)
Ketoprofen	31 (5,2)	30 (5,0)
Loxoprofen Natrium	17 (2,8)	16 (2,7)
Naproxen	12 (2,0)	19 (3,2)
Essigsäure derivatives	96 (16,1)	103 (17,1)
Diclofenac	40 (6,)	47 (7,8)
Diclofenac Natrium	22 (3,7)	18 (3,0)
Ketorolac	12 (2,0)	13 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Schmerzsenkende Begleitmedikation ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT, Studie LATITUDE (Fortsetzung)

Studie	Patienten n (%)	
	Abirateron-P-ADT N = 597	ADT ^a N = 602
andere antiinflammatorische und antirheumatische Mittel, nicht steroidale	28 (4,7)	26 (4,3)
Nimesulid	21 (3,5)	19 (3,2)
Coxibe	22 (3,7)	20 (3,3)
Celecoxib	13 (2,2)	16 (2,7)
Oxicame	12 (2,0)	18 (3,0)

A: ADT mit zusätzlicher Gabe von Placebo für Prednison und Abirateron
 ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Jakse, Gerhard	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. 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 abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Udo Ehrmann, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS) e. V.	ja	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?