

IQWiG-Berichte – Nr. 160

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A13-06  
Version: 1.0  
Stand: 11.04.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.01.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-06

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

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

- Helmut Hörn
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Elke Hausner
- Corinna Kiefer
- Tatjana Kvitkina
- Guido Skipka
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Abirateron, Prostatatumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Abiraterone, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment

---

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	9
2.3.2 Studiencharakteristika .....	9
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>24</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	24
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	27
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>28</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>29</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	29
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	35
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	35
2.7.2.3.2 Studienpool .....	36
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	36
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial .....	38
2.7.2.4.3 Ergebnisse .....	41

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	47
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	48
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	48
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	48
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	49
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	49
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	50
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	50
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>51</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>51</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	51
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz .....	51
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>53</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	53
3.2.2	Verbrauch .....	53
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	54
3.2.6	Versorgungsanteile .....	54
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>54</b>

<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>55</b>
4.1	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>55</b>
4.2	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>55</b>
4.3	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>56</b>
5.1	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>56</b>
5.2	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>56</b>
5.3	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>57</b>
5.4	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>57</b>
5.5	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>60</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>	<b>63</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	13
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen.....	14
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	16
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	17
Tabelle 9: Ergebnisse zu Überlebenszeit, Morbidität und Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	20
Tabelle 11: Häufigste ( $\geq 1\%$ in mindestens 1 Behandlungsarm) schwere UEs (CTCAE- Grade 3 und 4) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen.....	21
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nutzenendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	25
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadensendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen .....	26
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen .....	27
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	57
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	57

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgenentzugstherapie
ALP	Alkalische Phosphatase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IDR	Incidence Density Ratio (Inzidenzdichteverhältnis)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI <sub>o</sub>	obere Grenze des Konfidenzintervalls
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed-Effects Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
PC	Prostatakarzinom (prostate cancer)
PCS	Prostate Cancer Subscale
PSA	prostata-spezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
rPFS	radiografisch progressionsfreies Überleben (radiographic progression-free Survival)
RR	relatives Risiko
SD	standard deviation (Standardabweichung )
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	tumour node metastases (Tumor Knoten Metastasen)
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

## **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 eines im Dezember 2012 neu zugelassenen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Abirateronacetat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.01.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. 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 dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

## 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

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

#### **Fragestellung**

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

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

#### **Ergebnisse**

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

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

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

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

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

### ***Verzerrungspotenzial***

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

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

### ***Mortalität***

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

### ***Morbidität***

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

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

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

***Nebenwirkungen***

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

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

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

## 2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Abirateronacetat (im Folgenden als „Abirateron“ bezeichnet) wurde gemäß der Fachinformation [3] für folgendes Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Der G-BA hat als zVT das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgelegt.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus den vorgenannten Alternativen das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die Vorgehensweise des pU hinsichtlich der Auswahl der zVT erscheint angemessen.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte anhand direkt vergleichender RCTs.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 20.11.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Abirateron (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer Recherche in Studienregistern zu Abirateron (letzte Suche 18.12.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 19.11.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU).
- Eine eigene Recherche zu Abirateron in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 08.02.2013.

Der daraus resultierende Studienpool für den Vergleich von Abirateron mit der zVT entsprach dem des pU.

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 2 aufgelistete Studie COU-AA-302 eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
COU-AA-302	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien benannt hat.

*Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung. Bei der eingeschlossenen Studie (COU-AA-302) handelt es sich um die Zulassungsstudie für die Indikationserweiterung von Abirateron.

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>COU-AA-302</b>	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Chemotherapie-naive erwachsene, männliche mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT	Abirateron + Prednison + ADT (N = 546) Placebo + Prednison + ADT (N = 542)	14 Tage Screening, Behandlung: bis Krankheitsprogression, Überlebensnachbeobachtung: alle drei Monate für bis zu 5 Jahren	151 Zentren in Australien, Europa, Kanada und USA 4/2009 – 2/2014	Primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, radiografisches progressionsfreies Überleben. Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
<b>COU-AA-302</b>	Abirateron 250 mg, 4 Tabletten einmal täglich, oral, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit + 5 mg Prednison zweimal täglich	Placebo 4 Tabletten einmal täglich, oral, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit + 5 mg Prednison zweimal täglich	<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Gleichzeitige Behandlung mit unterstützenden Medikamenten war gemäß den Richtlinien am Krankenhaus erlaubt. Patienten ohne operative Kastration mussten mit einem LHRH-Analogen behandelt werden. Die Anwendung von Bisphosphonat-Präparaten war erlaubt, sofern die Behandlung bei Beginn der Studienbehandlung bestanden hatte.</p> <p><b>Verbotene Begleitmedikation</b></p> <p>Gleichzeitiger Gebrauch von anderen Antikrebstherapien einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie (außer LHRH-Agonisten) oder Immuntherapie. Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten.</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation und konnten eine Therapieeskalation (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, aber auch Abirateron) nach Wahl des Studienarztes erhalten, wobei den Patienten nicht mitgeteilt wurde, was sie als verblindete Studienmedikation erhalten hatten.</p>
LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE unerwünschtes Ereignis.			

Die Studie COU-AA-302 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sie ist multizentrisch angelegt und wird ausschließlich in westlichen Industrienationen durchgeführt. In die Studie wurden Chemotherapie-naive erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT eingeschlossen.

Insgesamt wurden 1088 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 546 Patienten in den Abirateronarm und 542 Patienten in den Placeboarm. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Abirateron werden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Die Studie ist demnach als Ganzes relevant für die Bewertung. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Abirateron wurde gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Patienten im Abirateronarm erhielten 1000 mg Abirateron + 10 mg Prednison pro Tag. Die Patienten im Placeboarm erhielten Placebo + 10 mg Prednison pro Tag. Die Studienbehandlung wurde gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [3]. Die Studienbehandlung bestand aus Zyklen zu 28 Tagen und wurde bis zum Auftreten einer Progression fortgeführt. Beim Auftreten einer Progression beendeten die

Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation und konnten eine Therapieeskalation (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, aber auch Abirateron) nach Wahl des Studienarztes erhalten, wobei den Patienten nicht mitgeteilt wurde, was sie als verblindete Studienmedikation erhalten hatten. Die Nachbeobachtung (Follow-up) war im Studienprüfplan mit bis zu 60 Monaten geplant. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das rPFS. Patienten ohne operative Kastration mussten zusätzlich zur Studienmedikation eine Behandlung mit einem LHRH-Analagon erhalten. Diese Behandlung musste mindestens 4 Wochen vor dem Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation begonnen haben. Nach der Randomisierung erhielten 94 % der 1088 randomisierten Patienten eine solche Behandlung. Die Anwendung von Bisphosphonat-Präparaten war erlaubt, sofern die Behandlung bei Beginn der Studienbehandlung bestanden hatte.

Für die Studie waren 4 Auswertungszeitpunkte geplant, 3 Interimsanalysen sowie die finale Auswertung. Die 1. Interimsanalyse (1. Datenschnitt: 20.12.2010) wurde anhand des Endpunkts rPFS geplant. Die beiden restlichen Interimsanalysen und die finale Analyse wurden auf Basis des Gesamtüberlebens geplant. Die 2. Interimsanalyse (2. Datenschnitt: 20.12.2011) wurde durchgeführt, nachdem die im Protokoll festgelegte Zahl von 311 Todesfällen mit 333 tatsächlichen Todesfällen überschritten wurde. Die 3. Interimsanalyse (3. Datenschnitt 22.05.2012) wurde durchgeführt, nachdem die im Protokoll festgelegte Zahl von 425 Todesfällen mit 434 tatsächlichen Todesfällen überschritten wurde. Die abschließende Analyse steht noch aus und soll erfolgen, sobald 773 Patienten verstorben sind. Zwischen der 2. und der 3. Interimsanalyse entschied das IDMC, die doppelblinde Behandlungsphase der Studie wegen guter Wirksamkeit vorzeitig zu beenden und die Studie zu entblinden. Nach der Entblindung konnten die Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Abirateron wechseln (Cross-over). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dennoch der 3. Datenschnitt vom 22.05.2012 maßgeblich, da er den größtmöglichen Beobachtungszeitraum abdeckt und zudem nur unwesentlich stärker potenziell verzerrt ist als der 2. Datenschnitt (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls den 3. Datenschnitt bei der Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Die mediane Beobachtungsdauer (inklusive Nachbeobachtung) zum 3. Datenschnitt betrug 27,1 Monate, wobei die Patienten im Median (Minimum; Maximum) im Abirateronarm 13,8 (0,3; 34,9) Monate und im Placeboarm 8,3 (0,1; 32,4) Monate behandelt wurden.

Alle Endpunkte wurden bis zum Ende der Behandlungsphase mit der Studienmedikation erhoben, wobei die letzte Dokumentation bei der Visite zum Abschluss der Behandlungsphase mit der Studienmedikation erfolgte. Diese Visite fand zwischen 14 und 28 Tagen nach der letzten Dosis Studienmedikation statt. Abweichend davon wurden UEs bis einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation dokumentiert. Danach wurden bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase nur noch der ECOG-PS, der Gebrauch von Opiattherapien, die Folgetherapien und das Gesamtüberleben erhoben.

Zum 3. Datenschnitt hatten 77 % der 546 randomisierten Patienten im Abirateronarm und 89 % der 542 randomisierten Patienten im Placeboarm die Behandlungsphase mit der Studienmedikation wegen Progression beendet oder aufgrund anderer Gründe (z. B. Rücknahme der Einwilligungserklärung oder aufgrund von UEs) abgebrochen und 67 % bzw. 80 % der randomisierten Patienten mindestens eine Folgetherapie erhalten. Die Chemotherapie (hauptsächlich Docetaxel) war die häufigste Folgetherapie und wurde 46 % und 59 % der randomisierten Patienten gegeben.

Im Kontrollarm der Studie COU-AA-302 erhielten die Patienten Placebo + Prednison unter Fortführung der konventionellen ADT als Begleitmedikation. Diese Behandlung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der niedrigen Dosierung von Prednison als hinreichende Näherung an die zVT (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT) akzeptiert. Daher ist die Studie geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron im Vergleich zur zVT. Im Folgenden wird die Behandlung im Placeboarm der Studie daher als abwartendes Vorgehen bezeichnet.

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie Behandlungsarm	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Dauer der Erkrankung [Jahre] MW (SD)	BPI-SF-Schmerzwert <sup>a</sup> n (%) <sup>b</sup>			ECOG-PS 0 / 1 n (%)
				0–1	2–3	≥ 4	
<b>COU-AA-302</b>							
Abirateron / Prednison / ADT	546	71 (9)	6,7 (4,9)	370 (68,6)	129 (23,9)	40 (7,4)	413 (75,6) / 133 (24,4)
Placebo / Prednison / ADT <sup>c</sup>	542	70 (9)	6,5 (4,8)	346 (64,8)	147 (27,5)	41 (7,7)	409 (75,5) / 133 (24,5)
a: schlimmster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden							
b: Der BPI-SF wurde zu Studienbeginn nur für 539 Patienten im Abirateronarm und 534 Patienten im Placeboarm erhoben.							
c: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens							
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl der Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung							

Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Studienpopulation war im Mittelwert zwischen 70 und 71 Jahre alt; etwa 76 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0. Der Mittelwert der Dauer der Erkrankung war zwischen 6,5 und 6,7 Jahre. Etwa 66 % der Patienten hatte zu Studienbeginn einen Brief-Pain-Inventory-Short-Form(BPI-SF)-Schmerzwert von 0 oder 1, etwa 25 % von 2 oder 3. Zusätzlich hatten etwa 7 % der Patienten einen BPI-SF-Schmerzwert von  $\geq 4$ , was den

Einschlusskriterien des Studienprotokolls widerspricht. Letztere 7 % hat der pU in Tabelle 4-11 des Moduls 4 als fehlend aufgeführt.

Obwohl laut Einschlusskriterien grundsätzlich auch solche Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten, die ausschließlich Lymphknotenmetastasen hatten, wurden nur Patienten mit Fernmetastasen (Tumor-Knoten-Metastasen[TNM]-Stadium M1) eingeschlossen. Inwiefern die Ergebnisse der Studie auch auf Patienten übertragbar sind, die ausschließlich Lymphknotenmetastasen haben, ist unklar.

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie	Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COU-AA-302	ja	ja	(ja) <sup>a</sup>	(ja) <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
<p>a: Zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt entschied das IDMC, die doppelblinde Behandlungsphase der Studie vorzeitig zu beenden und die Studie zu entblinden. Aufgrund des großen Anteils der Patienten, die bereits zum 2. Datenschnitt die Studienbehandlung wegen Progression beendet oder aufgrund anderer Gründe abgebrochen hatten und des großen Anteils von Folgetherapien wird allerdings nicht von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen (für eine detailliertere Ausführung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).</p> <p>IDMC: Independent Data Monitoring Committee, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Der Grund für diese Einschätzung ist, dass der Einfluss der Entblindung und der Möglichkeit des Therapiewechsels von Placebo auf Abirateron nach dem 2. Datenschnitt auf das Verzerrungspotenzial als gering angesehen wurde, da dies insgesamt nur einen geringen Anteil der Patienten betraf und sich die Effekte hinsichtlich der relevanten Endpunkte zwischen dem 2. und dem 3. Datenschnitt nicht wesentlich unterschieden.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 und Anhang 4-G des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

- Mortalität:
  - Gesamtüberleben
- Morbidität:
  - schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen:
  - Gesamtrate UEs
  - schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)
  - SUEs
  - Therapieabbrüche wegen UE
  - spezifische UEs
    - Frakturen
    - Flüssigkeitsretention / Ödeme
    - ischämische Herzerkrankungen
    - Herzinsuffizienz

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzog. Insbesondere werden die Endpunkte rPFS und PSA-Progression nicht herangezogen, da der pU weder die von ihm postulierte Patientenrelevanz noch die Validität als Surrogatendpunkt hinreichend dargelegt hat. Andere Endpunkte wurden hingegen für die vorliegende Bewertung ergänzt. Die Auswahl der Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 begründet.

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen. Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Frakturen	Flüssigkeitsretention / Ödeme	Ischämische Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz
COU-AA-302	j	j	n <sup>a</sup>	j <sup>b</sup>	j <sup>c</sup>	j <sup>b</sup>	j	n	j <sup>b</sup>	j	j
<p>a: Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>b: Die Daten wurden im Dossier dargestellt. Die Effektschätzer konnten wegen der in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschriebenen Probleme weder dem Dossier entnommen noch selbst berechnet werden.</p> <p>c: Die Auswertung zur Bestimmung des Zusatznutzens beschränkt sich auf schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4), die innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung auftraten.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; j: ja; n: nein; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>											

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich:  
Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse	Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 und 4)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	Frakturen	Flüssigkeitsretention / Ödeme	Ischämische Herzerkrankungen	Herzinsuffizienz
COU-AA-302	n	n	n	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	n	- <sup>a</sup>	h	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	h	h
a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. h: hoch; n: niedrig; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie												

Für die Bewertung lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zur Gesamtrate UEs, zu SUEs, zu Frakturen sowie zu Flüssigkeitsretention / Ödeme vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie wurde das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für einen großen Teil der Endpunkte zu UEs lagen keine verwertbaren Daten vor. Der pU legt in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Auswertungen auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor. Diese Auswertungen sind aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer 13,8 Monate im Abirateronarm bzw. 8,3 Monate im Placeboarm) nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Auch die vom pU teilweise zusätzlich im Fließtext präsentierten Analysen der Zahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Behandlungsdauer) konnten aufgrund nicht überprüfbarer Annahmen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) nicht berücksichtigt werden. Im Falle seltener Ereignisse wurden eigene Berechnungen der Anzahl der Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahren (auf Basis der Zeit bis zu einem Ereignis) vorgenommen. Für seltene Ereignisse kann diese Auswertung als Approximation für die Auswertung der Zeit bis zu einem Ereignis dienen. Das Verzerrungspotenzial für diese Auswertungen aber ebenfalls als hoch bewertet. Für schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) lagen im Dossier Auswertungen zum Anteil der Patienten vor,

die innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung mindestens ein schweres UE (CTCAE-Grade 3 und 4) erlitten hatten. Da für diese Auswertung das Problem der unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht vorliegt, wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Die Einschätzungen weichen von derjenigen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Tabelle 9 und Tabelle 10 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Abirateron und dem abwartenden Vorgehen bei Patienten im Anwendungsgebiet zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Tabelle 11 finden sich zusätzliche Informationen zu den häufigsten ( $\geq 1\%$  in mindestens 1 Behandlungsarm) schweren UEs (CTCAE-Grade 3 und 4), die innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung auftraten.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie COU-AA-302 herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der zwar die Ergebnisse der Gesamtpopulation darstellt, seine Aussagen zum Zusatznutzen jedoch nur getrennt für die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe ableitet. Diese Subgruppen wurden nicht herangezogen, da sie post hoc definiert wurden und die Validität der Trennwerte nicht ausreichend begründet wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.2).



Tabelle 10: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Studie Endpunkt	Abirateron / Prednison / ADT		Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup>		Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup>
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<b>COU-AA-302<sup>b</sup></b>					
<b>Gesamtrate UEs</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)<sup>c</sup></b>	542	98 (18,1) <sup>d</sup>	540	92 (17,0) <sup>d</sup>	1,06 [0,82; 1,37]; 0,652 <sup>e</sup>
<b>SUEs<sup>f</sup></b>	Keine verwertbaren Daten				
	N	Patienten mit Ereignis n (n/100 Patientenjahre) <sup>g</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (n/100 Patientenjahre) <sup>h</sup>	IDR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UEs<sup>f</sup></b>	542	58 (8,2) <sup>d</sup>	540	53 (10,7) <sup>d</sup>	0,77 [0,53; 1,11]; 0,160 <sup>e</sup>
<b>Frakturen</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>Flüssigkeits- retention / Ödeme</b>	Keine verwertbaren Daten				
<b>Ischämische Herz- erkrankungen</b>	542	25 (3,5) <sup>d</sup>	540	20 (4,0) <sup>d</sup>	0,87 [0,49; 1,57]; 0,655 <sup>e</sup>
<b>Herzinsuffizienz</b>	542	12 (1,7) <sup>d</sup>	540	2 (0,4) <sup>d</sup>	4,20 [0,94; 18,76]; 0,060 <sup>e</sup>
<p>a: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens  b: 3. Datenschnitt (22.05.2012)  c: Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung für alle Patienten  d: Prozentwert bzw. Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre selbst berechnet.  e: Schätzer, zugehöriges Konfidenzintervall und p-Wert selbst berechnet  f: CTCAE-Grad 5 ist nicht enthalten.  g: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Abirateronarm: 707,5 Jahre  h: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Placeboarm: 495,0 Jahre  ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

Tabelle 11: Häufigste ( $\geq 1\%$  in mindestens 1 Behandlungsarm) schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) <sup>b,c</sup>	Abirateron / Prednison / ADT N = 542 Patienten mit Ereignis n (%)	Placebo / Prednison / ADT <sup>a</sup> N = 540 Patienten mit Ereignis n (%)
Alaninaminotransferase erhöht	23 (4,2 %)	1 (0,2 %)
Aspartataminotransferase erhöht	11 (2,0 %)	2 (0,4 %)
Hyperglykämie	7 (1,3 %)	4 (0,7 %)
Hyponatriämie	5 (0,9 %)	6 (1,1 %)
Hypertonie	7 (1,3 %)	10 (1,9 %)

a: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens  
b: 3. Datenschnitt (22.05.2012)  
c: Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung für alle Patienten  
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis.

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie COU-AA-302 nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der aus der Studie COU-AA-302 jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe ableitete.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben*

Die Behandlung mit Abirateron ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der für die Patienten in der Günstige-Prognose-Gruppe einen Beleg für einen Zusatznutzen und für die Patienten Ungünstige-Prognose-Gruppe keinen Zusatznutzen ableitet.

**Morbidität*****Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie***

Die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Operationalisierung für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen. Die Behandlung mit Abirateron ergab eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (schwerer Schmerz) im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation hinsichtlich des Auftretens eines schweren Schmerzes gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie. Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe ableitet.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Im Dossier des pU waren keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt. Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen für die Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe ableitet.

**Nebenwirkungen**

Für die Bewertung der Nebenwirkungen lagen in Modul 4 des Dossiers keine validen Auswertungen vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) stellen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauern) in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 13,8 Monate im Abirateronarm bzw. 8,3 Monate im Placeboarm) keine adäquate Auswertung dar. Auch die vom pU teilweise zusätzlich im Fließtext präsentierten Analysen der Zahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Behandlungsdauer mit der Studienmedikation) konnten nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Daher wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertung der Anzahl der Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre herangezogen, jedoch nur im Falle seltener Ereignisse (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Als zugehöriges Effektmaß wurde das Inzidenzdichteverhältnis berechnet. Für nicht seltene Ereignisse war auf Basis der im Dossier vorgelegten Daten keine valide Auswertung möglich.

Für die Gesamtrate der UEs, für die SUEs sowie für die spezifischen UEs Frakturen und Flüssigkeitsretention / Ödeme lagen aus den oben beschriebenen Gründen keine verwertbaren Auswertungen vor. Ein größerer oder geringerer Schaden von Abirateron im Vergleich zum

abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist für diese Endpunkte nicht belegt. Diese Einschätzung stimmt für die Gesamtrate der UEs und die Rate der SUEs mit der des pU überein. Die spezifischen UEs Frakturen und Flüssigkeitsretention / Ödeme hat der pU nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Für schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) lagen in Modul 4 des Dossiers ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse vor. In den Zulassungsunterlagen gab es jedoch eine zusätzliche Analyse des Anteils der Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grade 3 und 4) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung. Da die Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen in diesem Zeitraum noch nicht so deutlich waren, wurde diese Auswertung für die Nutzenbewertung herangezogen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist für schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4), die innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung auftraten, demnach nicht belegt.

Für die Therapieabbrüche aufgrund von UEs wurden die oben beschriebenen eigenen Berechnungen des Anteils der Patienten mit Therapieabbrüchen aufgrund von UEs pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist für die Therapieabbrüche aufgrund von UEs nicht belegt.

Für die spezifischen UEs ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz wurden ebenfalls eigene Berechnungen des Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Hier zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist für die ischämischen Herzerkrankungen sowie für die Herzinsuffizienz nicht belegt.

Die Einschätzungen zu Ergebnissen zu Nebenwirkungen stimmen größtenteils mit denjenigen des pU überein. Lediglich hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UEs weicht die Bewertung vom pU ab, der für die Patienten in der Ungünstige-Prognose-Gruppe einen Beleg für einen größeren Schaden von Abirateron ableitet. Dabei ist zu beachten, dass die Bewertung des pU lediglich auf den Ergebnissen auf Basis der naiven Anteile beruht. Zudem leitet der pU Aussagen zum Zusatznutzen jeweils getrennt für die Ungünstige-Prognose-Gruppe und die Günstige-Prognose-Gruppe ab. Ergebnisse zu spezifischen UEs hat der pU in Modul 4 des Dossiers zwar dargestellt, aber keine Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron abgeleitet.

## Subgruppenanalysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Alter (< 65 Jahre vs. > 65 Jahre), ECOG-PS (0 vs. 1), BPI-SF Schmerzwert (0 bis 1 vs. 2 bis 3), Patienten mit Knochenmetastasen (ja vs. nein) und geografische Region betrachtet. Subgruppenanalysen zu allen Merkmalen lagen nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, teilweise jedoch nicht in Modul 4. Für die Endpunkte Gesamtrate UEs, SUEs, schwere UEs und Therapieabbrüche aufgrund von UEs lagen Subgruppenanalysen nur für das Merkmal Alter vor. Diese sind jedoch nicht verwertbar, da sie auf den rohen Anteilen der Patienten mit mindestens einem Ereignis basieren. Für die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (schwerer Schmerz) hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt.

Für keine der betrachteten Subgruppenanalysen zeigte sich ein Hinweis ( $0,05 \leq p < 0,2$ ) oder ein Beleg ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben.

*Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abirateron gegenüber der zVT (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 12 und Tabelle 13).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Nutzenendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT<sup>a</sup> (Monate) Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Mortalität<sup>d</sup></b>		
Gesamtüberleben	HR: 0,79 [0,66; 0,96] p = 0,015 Median: 35,3 vs. 30,1 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,95 \leq KI_0 < 1$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
<b>Morbidität<sup>d</sup></b>		
Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	HR: 0,71 [0,59; 0,85] P < 0,001 25 %-Quantil <sup>e</sup> : 14,8 vs. 12,0 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_0 < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P	Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten verfügbar.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens  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<sub>0</sub>).  d: 3. Datenschnitt (22.05.2012)  e: Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte in mindestens einem Behandlungsarm aufgrund des hohen Anteils zensierter Daten nicht geschätzt werden. Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der der Kaplan-Meier-Schätzer der Survivalfunktion erstmalig 75 % unterschreitet.  FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>0</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (Schadensendpunkte): Abirateron vs. abwartendes Vorgehen

<b>Endpunkt</b>	<b>RR [95 %-KI] p-Wert Anzahl Patienten mit Ereignis (%) oder IDR [95 %-KI] p-Wert Anzahl Patienten mit Ereignis (n/100 Patientenjahre) Abirateron / Prednison / ADT vs. Placebo / Prednison / ADT<sup>a</sup> Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Nebenwirkungen<sup>d</sup></b>		
Gesamtrate UEs	Keine verwertbaren Daten verfügbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) <sup>e</sup>	RR: 1,06 [0,82; 1,37] p = 0,652 98 (18,1 %) vs. 92 (17,0 %)	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
SUEs	Keine verwertbaren Daten verfügbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche wegen UEs	IDR: 0,77 [0,53; 1,11] p = 0,160 58 (8,2) vs. 53 (10,7)	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Frakturen	Keine verwertbaren Daten verfügbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Flüssigkeitsretention / Ödeme	Keine verwertbaren Daten verfügbar	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Ischämische Herzerkrankungen	IDR: 0,87 [0,49; 1,57] p = 0,655 25 (3,5) vs. 20 (4,0)	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzinsuffizienz	IDR: 4,20 [0,94; 18,76] p = 0,060 12 (1,7) vs. 2 (0,4)	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Operationalisierung des abwartenden Vorgehens  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.  d: 3. Datenschnitt (22.05.2012)  e: schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung  IDR: Inzidenzdichteverhältnis (Incidence Density Ratio); KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (Mortalität: Gesamtüberleben)	
Hinweis für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Morbidität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie)	

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

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateron gegenüber der zVT (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Janssen Research & Development. Abiraterone acetate in asymptomatic or mildly symptomatic patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 20.03.2013 [Zugriff: 26.03.2013]. URL:

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00887198>.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone in asymptomatic or mildly symptomatic subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer: study COU-AA-302; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone in asymptomatic or mildly symptomatic subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer: study COU-AA-302; report of updated data [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. Messwiederholungsmodelle für BPI und FACT-P (Studie COU-AA-302, Interimsanalyse 2, ITT-Analyse) [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. Rücklaufquote des FACT-P-Fragebogens in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 2; ITT-Analyse) [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. Rücklaufquote des FACT-P-Fragebogens in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 3; ITT-Analyse) [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen Research & Development. Kumulative Rücklaufquote des BPI-SF in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 3; ITT-Analyse) [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen-Cilag. Overall survival: treatment effects (HR), by subgroup (data cut 55) [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen-Cilag. Radiographic PFS: treatment effects (HR), by subgroup (data cut 55) [unveröffentlicht]. 2012.

Janssen-Cilag. Treatment effects (HR), by subgroups (data cut 55%) [unveröffentlicht]. 2012.

Ryan CJ, Morris MJ, Molina A, Piulats JM, De Souza P, Li J et al. Association of radiographic progression-free survival (rPFS) adapted from Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) consensus criteria with overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): results from COU-AA-302 [Präsentationsfolien]. ESMO Congress 2012; 28.09.-02.10.2012; Wien, Österreich.

Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2012; 368(2): 138-148.

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

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

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

Der G-BA hat für die relevante Patientenpopulation folgende zVT festgelegt: „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).“

Der pU schließt sich im Grundsatz der Festlegung des G-BA an und wählt aus den vorgenannten Alternativen das „abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der primären Androgenentzugstherapie (ADT)“ als zVT. Die primäre ADT konkretisiert der pU als Behandlung mit LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten oder die chirurgische subkapsuläre Orchiektomie.

Die in der Festlegung des G-BA bzw. der Auswahl des pU verwendeten Begriffe „konventionelle ADT“ und „primäre ADT“ sind dabei aus Sicht des pU synonym zu verstehen. Dem kann gefolgt werden, da sie sich auf die gleichen Therapien beziehen.

Der pU begründet seine Auswahl damit, dass die maximale Androgenblockade keine geeignete therapeutische Option für die relevante Patientenpopulation darstelle. Mit Verweis auf verschiedene Leitlinien führt der pU aus, dass es insbesondere aufgrund fehlender Daten keine Empfehlungen für die maximale Androgenblockade bei Patienten mit mCRPC gebe, sondern lediglich für noch hormonsensitive Patienten [5-7]. Der pU argumentiert weiterhin, dass die maximale Androgenblockade für Patienten mit mCRPC nicht mehr infrage komme, da die Definition von „Kastrationsresistenz“ voraussetze, dass die Patienten bereits mit einer maximalen Androgenblockade behandelt worden seien (z. B. [5,8]), und eine erneute Anwendung der maximalen Androgenblockade nicht angezeigt sei. In der Regel erfolge bei den Patienten mit mCRPC, die noch asymptomatisch oder mild symptomatisch sind, hingegen ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT. Der Begründung des pU kann insgesamt gefolgt werden, sodass die Auswahl der zVT durch den pU angemessen erscheint.

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

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

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

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Abirateron. Die vom pU gewählte zVT folgt der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1). Untersucht wurden ausschließlich RCTs.

Hinsichtlich des Einschlusskriteriums Endpunkte benennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für mehrere dort genannte Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Überprüfung der vom pU gewählten Endpunkte hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3).

### **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 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik kann im Wesentlichen gefolgt werden.

In der Auflistung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene sind die in der Regel zu bewertenden „sonstigen Aspekte“ nicht genannt. Diese werden jedoch in der Ergebnistabelle 4-13 in Modul 4 vom pU berücksichtigt.

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

Die Angaben des pU zu Studiendesign, Patientencharakteristika und Endpunkten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

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

In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1 beschreibt der pU die Kriterien des Studiendesigns und der Methodik unter Verweis auf die Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT) Statements hinreichend.

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

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation aus. In Tabelle 5 sind nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung relevant sind. Damit wird vom pU abgewichen, der in Modul 4, Tabelle 4-11 weitere Patientencharakteristika dargestellt hat.

**Endpunkte**

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU für die meisten Endpunkte umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind bzw. ob sie ein Surrogat für patientenrelevante Endpunkte darstellen. Es werden alle Endpunkte genannt, die der pU auch in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 nennt.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateron relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU hinsichtlich der Validität von Surrogatendpunkten wird in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert.

Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 beschrieben.

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

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

**Meta-Analysen**

Da im Dossier nur ein relevanter RCT identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wurde, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

**Sensitivitätsanalysen**

Das Dossier enthält in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des relevanten RCTs durchgeführt wurden.

Der pU beschreibt die Methodik für 3 im Studienprotokoll der Studie COU-AA-302 präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben, die den Effekt durch den möglichen Therapiewechsel auf Abirateron von Patienten aus dem Placeboarm untersuchen sollen.

Bei einer dieser Sensitivitätsanalysen werden die Patienten aus dem Placeboarm, die Abirateron als Folgetherapie erhielten, aus der Analyse ausgeschlossen. Im Ergebnisteil des Moduls 4 fehlt jedoch eine Darstellung der Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse.

Bei den beiden anderen Sensitivitätsanalysen handelt es sich um die Anpassung von Accelerated-Failure-Time-Modellen, in denen der Zeitpunkt des Therapiewechsels berücksichtigt werden kann [9,10]. Diese Sensitivitätsanalysen beruhen auf starken

Annahmen, wie beispielsweise derjenigen identischer Behandlungseffekte bei den Therapiewechseln und den Patienten mit ursprünglicher Zuordnung zu der Therapie, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüfbar ist.

Da der verzerrende Einfluss des Therapiewechsels von Placebo zu Abirateron unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Therapieeskalationen als eher niedrig einzustufen ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), wird für die Nutzenbewertung die in der Studie primär geplante und auch vom pU als primäre Analyse präsentierte intention-to-treat(ITT)-Auswertung herangezogen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen finden aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf die Erfüllung der zugrunde liegenden Annahmen keine Berücksichtigung.

Weiterhin beschreibt der pU die Methodik für die Durchführung von Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens 1 Grad. Da dieser Endpunkt nicht für die vorliegende Bewertung relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), wird die entsprechende Methodik nicht kommentiert.

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde und welche potenziellen Effektmodifikatoren ausgewählt wurden. Der Methodik der Evaluation kann gefolgt werden.

Der pU legt zum einen Subgruppenanalysen zu in den Studienunterlagen a priori festgelegten Merkmalen und zum anderen Subgruppenanalysen der post hoc definierten Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe vor.

Die Untersuchung auf Effektmodifikation für die a priori definierten Subgruppenmerkmale beschränkt der pU auf die primären Endpunkte der Zulassungsstudie, das Gesamtüberleben und das rPFS. Der pU äußert sich nicht dazu, weshalb er diese Subgruppenanalysen nur für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS liefert, nicht aber für die anderen patientenrelevanten Endpunkte. Die Untersuchung von möglichen Effektmodifikatoren im Rahmen systematischer Übersichten sollte allerdings nicht auf einzelne Endpunkte beschränkt werden, da so nicht überprüft werden kann, ob eventuelle Effektunterschiede über mehrere Endpunkte, insbesondere auch in Hinblick auf Nebenwirkungen, konsistent sind.

Die für die Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS dargestellten Subgruppenanalysen umfassen folgende Merkmale: Alter, ECOG-PS zu Studienbeginn, BPI zu Studienbeginn, PSA-Wert zu Studienbeginn, Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zu Studienbeginn, alkalische-Phosphatase (ALP)-Wert zu Studienbeginn, Knochenmetastasen zu Studienbeginn sowie geografische Region.

Für die Merkmale PSA-Wert zu Studienbeginn, LDH-Wert zu Studienbeginn, ALP-Wert zu Studienbeginn stellt der pU die Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und rPFS jeweils zu 2 verschiedenen Trennwerten dar. Zunächst wurde die Aufteilung der

Patienten jeweils anhand des medianen Wertes in der Studie COU-AA-302 vorgenommen. Diese Trennwerte waren in der Studie zwar a priori geplant, aus Sicht des pU sind sie jedoch für eine Abgrenzung von Patientengruppen im klinischen Alltag nicht sinnvoll, weil sie jeweils im Normbereich der Parameter liegen. Dieser Argumentation kann gefolgt werden, sodass die Subgruppenanalysen anhand dieser Trennwerte nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Der pU hat dann weitere Subgruppenanalysen zu diesen Merkmalen vorgelegt, wobei die Subgruppen anhand des oberen Normwertes des jeweiligen Parameters gebildet wurden. Den Trennwert für den PSA-Wert begründet der pU mit dem Hinweis auf Ergebnisse der Zulassungsstudie zu Docetaxel, einer zytotoxischen Chemotherapie [11,12], und auf Empfehlungen aus Leitlinien [5,13]. In der Zulassungsstudie zu Docetaxel lag der mediane PSA-Wert zu Studienbeginn bei 114 ng/ml und dort ergaben sich teilweise Anzeichen für eine Effektmodifikation durch diesen Trennwert. Daraus folgt jedoch nicht zwangsläufig, dass dies auch für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation gilt, die in einem anderen Schweregrad der Erkrankung ist. Aus den vom pU zitierten Leitlinien geht der Grenzwert von  $> 114$  ng/ml (oder  $\geq 115$  ng/ml) entweder nicht hervor [13] oder er wird als nachrangig bezeichnet [5]. Für den LDH-Wert und den ALP-Wert gibt der pU keine Quellen für die jeweiligen Normbereiche an. Zudem sind alle Trennwerte auf Basis der oberen Normwerte post hoc festgelegt und damit mit einer zu großen Unsicherheit versehen. Die Aufteilung der Patienten anhand des PSA-Wertes, des LDH-Wertes oder des ALP-Wertes zu Studienbeginn stellt darüber hinaus den Versuch einer Betrachtung verschiedener Schweregrade der Erkrankung dar. Der Schweregrad als potenzieller Effektmodifikator wurde jedoch bereits über die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen a priori definierten Subgruppenmerkmale ECOG-PS (0 vs. 1), BPI-SF-Schmerzwert (0 und 1 vs. 2 und 3) sowie das Vorliegen von Knochenmetastasen als hinreichend berücksichtigt angesehen.

Auch für die Merkmale Alter und Vorliegen von Knochenmetastasen zu Studienbeginn stellt der pU Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und rPFS einerseits zu in der Studie COU-AA-302 a priori geplanten und andererseits zu post hoc festgelegten Trennwerten dar. Aufgrund der durch die Post-hoc-Festlegung bedingten hohen Unsicherheit der Ergebnisse wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Analysen zu den a priori festgelegten Trennwerten herangezogen.

Im Studienbericht der Studie COU-AA-302 werden für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen Subgruppenanalysen hinsichtlich des Merkmals Alter ( $< 65$ ,  $\geq 65$ ,  $\geq 75$  Jahre) berichtet, diese stellt der pU jedoch nicht im Modul 4 dar. Diese Analysen beruhten jedoch auf den rohen Anteilen der Patienten mit mindestens einem Ereignis und waren somit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.4 und 2.7.2.4.2).

Darüber hinaus stellt der pU für alle von ihm in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte Ergebnisse gemäß der Post-hoc-Unterteilung der Patienten aus der Studie COU-AA-302 in die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe dar. Er leitet Aussagen zum Zusatznutzen in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 sowohl auf Endpunktebene als auch

in der Gesamtaussage ausschließlich getrennt für diese beiden Gruppen ab. Dies erfolgt unabhängig davon, ob sich für einen Endpunkt eine Effektmodifikation zeigt oder nicht. Da auch keine andere Begründung für die Unterteilung in die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe vorgelegt wird, wird diesem Vorgehen nicht gefolgt.

Die in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1 beschriebene Aufteilung der Patienten aus der Studie COU-AA-302 in die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe nimmt der pU post hoc aus einer Kombination des PSA-Wertes zu Studienbeginn und des BPI-SF-Schmerzwerts zu Studienbeginn vor. Patienten mit einem BPI-SF-Schmerzwert von 0 oder 1 und einem  $PSA \leq 114$  ng/ml ordnet der pU der Günstige-Prognose-Gruppe zu, alle anderen Patienten (BPI-SF-Schmerzwert von 2 oder 3 oder ein PSA-Wert  $> 114$  ng/ml) der Ungünstige-Prognose-Gruppe. Der Trennwert für den PSA-Wert ist aus den oben genannten Gründen nicht ausreichend begründet. Darüber hinaus begründet der pU weder die Aggregation der beiden Merkmale noch beschreibt er, ob andere Trennwerte oder Aggregationen ebenfalls sinnvoll gewesen wären. Weiterhin besteht durch die Post-hoc-Definition von Subgruppenmerkmalen oder Teilpopulationen, insbesondere bei der Kategorisierung von eigentlich stetigen Merkmalen wie dem BPI-SF und dem PSA-Wert, in hohem Maße die Gefahr der ergebnisgesteuerten Festlegung. Letzteres lässt sich aus den in Modul 5 des Dossiers vorgelegten Unterlagen vermuten. Daraus geht hervor, dass der pU post hoc eine Reihe von Patientencharakteristika, darunter auch 6 verschiedene Kombinationen von Patientencharakteristika, auf das Vorliegen einer Effektmodifikation im Endpunkt Gesamtüberleben geprüft hat. Bei der Abgrenzung der Patientenpopulationen auf Basis der oben beschriebenen Kombination aus BPI-SF-Schmerzwert und PSA-Wert zeigte sich der kleinste p-Wert im Interaktionstest. Vor diesem Hintergrund ist die Begründung des pU für die Festlegung der Subgruppen insgesamt nicht hinreichend. Grundsätzlich sind für die Einteilung einer Studienpopulation nach der Prognose der Patienten auch andere Kriterien denkbar. Aus diesen Gründen wurden diese Subgruppenanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine Kommentierung der Ergebnisse für die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe erübrigt sich daher.

### ***Indirekte Vergleiche***

Der pU hat keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

### ***Konsequenzen für die Nutzenbewertung***

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die ITT-Auswertung als primäre Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Ergebnisse der vom pU präsentierten Sensitivitätsanalysen werden nicht berücksichtigt, da unklar ist, ob die zugrunde liegenden Annahmen erfüllt sind.

- Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse auf Basis der Gesamtpopulation der Studie COU-AA-302 verwendet und nicht die post hoc definierten Subgruppen: Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe.
- Für die Nutzenbewertung werden die verfügbaren Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen:
  - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre),
  - ECOG-PS zu Studienbeginn (0 vs. 1),
  - BPI-SF-Schmerzwert zu Studienbeginn (0 und 1 vs. 2 und 3),
  - Knochenmetastasen zu Studienbeginn (ausschließlich Knochenmetastasen vs. nicht ausschließlich Knochenmetastasen),
  - geografische Region (Nordamerika vs. nicht Nordamerika).

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

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

- Informationsbeschaffung (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1)
- Studienpool (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2)

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

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

#### **Studienliste des pU**

Die Liste der eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar und vollständig.

#### **Bibliografische Literaturrecherche**

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Abirateron war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen zum Anwendungsgebiet vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Ungeachtet dessen hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche zu Abirateron durchgeführt, mit der 1 Studie identifiziert wurde, die in der Studienliste des pU bereits aufgeführt und vom pU eingeschlossen wurde. Auf eine Überprüfung der nicht geforderten bibliografischen Literaturrecherche wurde deshalb verzichtet.

#### **Studienregister**

Die laut Dossierunterlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Die verwendete Suchsyntax im ICTRP Search Portal ist sehr umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU ergab eine Fehlermeldung, eine vereinfachte Suchanfrage „abiraterone AND prostate cancer“ über die Basic Search ergab 57 Studien. Somit sind die Trefferangaben des pU mit 56 Treffern plausibel. Dies trifft nur zu, wenn der pU in der „Advanced Search“ als Recruitment Status „ALL“ gewählt hat. Diese Angabe fehlt jedoch im Dossier.

### **Zusammenfassung**

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Abirateron identifiziert.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1 und 4.6 sowie Anhänge 4-D und 4-E) des Dossiers.

Der pU legt eine RCT, die Zulassungsstudie COU-AA-302, zum direkten Vergleich von Abirateron gegenüber der zVT (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT) vor. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie wird gefolgt. Einzelne Aspekte zur Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Der Studienpool des pU ist vollständig.

#### **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 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Population sind weitestgehend nachvollziehbar. Dennoch ergaben sich aus den Angaben offene Punkte zur Relevanz der Studie und zu weiteren Aspekten, die im Folgenden kommentiert werden.

##### **Relevanz der Studie**

Der pU beschreibt die in die Studie eingeschlossene Population mit dem Wortlaut des zugelassenen und für die vorliegende Bewertung maßgeblichen Anwendungsgebietes. Laut Fachinformation ist Abirateron angezeigt zur Behandlung des **metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms** bei erwachsenen Männern mit **asymptomatischem oder mild symptomatischem** Verlauf der Erkrankung nach **Versagen**

**der Androgenentzugstherapie**, bei denen eine **Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert** ist.

Die laut Zulassung geforderte Eigenschaft „Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert“ geht aber aus den Einschlusskriterien der Studie und auch aus den vom pU in Modul 4 dargestellten Patientencharakteristika nicht unmittelbar hervor. In der Studie COU-AA-302 waren lediglich solche Patienten ausgeschlossen, die bereits eine zytotoxische Chemo- oder Immuntherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhalten hatten. In Modul 3, Abschnitt 3.1.2 beschreibt der pU mit Verweis auf einige für die Indikation relevante Leitlinien [5,6,13-15], inwiefern für die Patienten in der Studie eine Chemotherapie noch nicht indiziert ist. Der Argumentation des pU wird gefolgt.

Die Operationalisierung von „asymptomatisch“ und „mild symptomatisch“ erfolgte in der Zulassungsstudie ausschließlich anhand des Symptoms Schmerz. Dem kann gefolgt werden, da Schmerz das dominante Symptom des mCRPC ist (siehe z. B. [5,16]). In der Studie wurde die Einschätzung der Stärke der Schmerzsymptomatik anhand des schlimmsten Schmerzes innerhalb von 24 Stunden operationalisiert (Frage 3 des BPI-SF), als obere Grenze für milde Symptomatik wurde ein Skalenwert von 3 angenommen. In Modul 4, Tabelle 4-11 zur Charakterisierung der Studienpopulation gibt der pU den BPI-SF-Schmerzwert zu Studienbeginn für insgesamt 9 % der Patienten als fehlend an. Im Abgleich mit dem Studienbericht ist diese Angabe nicht nachvollziehbar. Laut Studienbericht hatten nämlich 7,4 % der Patienten im Abirateronarm und 7,7 % der Patienten im Placeboarm einen BPI-SF-Schmerzwert von  $\geq 4$ . Diese Information wurde in Tabelle 5 der vorliegenden Nutzenbewertung korrigiert. Ob diese Patienten noch als mild symptomatisch gelten können, ist unklar. Darüber hinaus erhielten 94 % der 1088 randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen ein LHRH-Analogon als Begleitbehandlung. Da beide Abweichungen vom Protokoll jeweils nur einen geringen Teil der Patienten betreffen, haben sie auf die Relevanz der Studie jedoch keinen Einfluss.

Die Kastrationsresistenz der Patienten sowie das Versagen der ADT gehen aus den Angaben des pU und den in Modul 4, Anhang 4-F dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie COU-AA-302 gemäß den üblichen Definitionen in den Leitlinien (z. B. [5], Tabelle 22) hervor und werden für die Nutzenbewertung akzeptiert.

Die Angaben des pU zur Behandlung in der Studie COU-AA-302, insbesondere in Hinblick auf die zVT, sind unzureichend. Die zVT ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT. Der pU beschreibt zwar, dass die Patienten in der Studie Abirateron bzw. Placebo und jeweils zusätzlich Prednison erhalten hatten, aus den Angaben in Modul 4 geht jedoch nicht hervor, welche Begleitbehandlungen in der Studie COU-AA-302 möglich waren, insbesondere sind die Angaben zur Beibehaltung der ADT unzureichend. Informationen aus dem Studienbericht zur Begleitbehandlung in der Studie COU-AA-302 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt (siehe Abschnitt 2.3.2). Anhand dieser Angaben wurde die Umsetzung der zVT in der Studie COU-AA-302

akzeptiert. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist durch die Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation und die Gabe von Prednison in beiden Studienarmen somit hinreichend adäquat operationalisiert. Die Studie wird demnach als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen von Abirateron im Vergleich zur zVT (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT) abzuleiten.

Insgesamt kann der Einschätzung des pU über die Relevanz der Studie für die vorliegende Fragestellung gefolgt werden.

### **Konsequenzen**

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Informationen zur möglichen Begleitbehandlung in der Studie COU-AA-302 wurden für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt.
- Die Angaben zum BPI-SF-Schmerzwert zu Studienbeginn wurden für die vorliegende Nutzenbewertung korrigiert.

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Details zur Methodik der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist im Wesentlichen vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Bewertung kann gefolgt werden. Eine mögliche fehlende Verblindung zum Zeitpunkt der 3. Interimsanalyse und der mögliche Wechsel von Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Abirateron (sowohl nach Abbruch der Studienbehandlung [Therapieeskalation] als auch nach Entblindung mit Möglichkeit des Therapiewechsels [Cross-over]) führen aus den folgenden Gründen weder zu einem hohen Verzerrungspotenzial auf der Studienebene noch auf der Ebene der für die Bewertung relevanten Endpunkte:

Der 2. Datenschnitt der Studie erfolgte etwa 32 Monate nach dem Beginn der Studie und der 3. Datenschnitt etwa 37 Monate. D. h., zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt liegen ca. 5 Monate, wobei für einen Zeitraum von ca. 3 Monaten (Zeit von der Entscheidung des IDMC bis zur 3. Interimsanalyse) unklar ist, ob und wie lange die Patienten und die behandelnden Personen in diesem Zeitraum bezüglich der Studienbehandlung noch verblindet waren. Bereits zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatte allerdings ein großer Teil der Patienten die Behandlung wegen Progression beendet oder aufgrund anderer Gründe abgebrochen (380 [69,6 %] der 546 randomisierten Patienten im Abirateronarm und 456

[84,1 %] der 542 randomisierten Patienten im Placeboarm), sodass nur noch ein geringer Teil der Patienten in der Studie potenziell entblindet werden konnte.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts erhielten außerdem viele Patienten bereits eine oder mehrere Folgetherapien (324 [59,3 %] der 546 randomisierten Patienten im Abirateronarm und 403 [74,4 %] der 542 randomisierten Patienten im Placeboarm). Von den Patienten aus dem Placeboarm erhielten dabei 54 (10,0 %) der 542 randomisierten Patienten die Folgetherapie Abirateron zum 2. Datenschnitt und 78 [14,4 %] Patienten zum 3. Datenschnitt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass – bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie – nur wenige Patienten nach der Entblindung die Behandlung wechselten. Da allerdings einige Patienten zudem mehr als eine Folgetherapie erhielten, könnten auch die Patienten, die von Placebo zu Abirateron wechselten, bei den beiden Datenschnitten bereits eine andere Folgetherapie erhalten haben. Insgesamt kann aufgrund des großen Anteils von Folgetherapien und der Möglichkeit, mehrere Folgetherapien zu erhalten, angenommen werden, dass der Anteil der Patienten, die von Placebo zu Abirateron wechselten, keinen bedeutsamen Einfluss auf die Effektschätzung hat und der verzerrende Einfluss des Behandlungswechsels als niedrig einzustufen ist.

Bestätigt werden diese Annahmen außerdem durch konsistente Effektschätzer für die berücksichtigten Endpunkte zu Mortalität und Morbidität für den 2. und 3. Datenschnitt. (Für Ergebnisse zum 2. Datenschnitt siehe Modul 4.) Da die Entblindung der Studie erst nach dem 2. Datenschnitt stattfand, liegen die Probleme, welche die Entblindung mit sich zog, für diesen Zeitpunkt nicht vor. Für die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt kann von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Aufgrund der Konsistenz der Effektschätzer zwischen den beiden Datenschnitten kann für die Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität des 3. Datenschnitts auch von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Da nicht alle vom pU betrachteten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt ausschließlich eine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Endpunkte.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung kann nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie gefolgt werden.

Entgegen der Bewertung des pU werden die von ihm in Modul 4 vorgelegten Ergebnisse für die Endpunkte zu UEs als nicht verwertbar für die Nutzenbewertung angesehen. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 13,8 Monate im Abirateronarm und 8,3 Monate im Placeboarm. Die vom pU über naive Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) geschätzten relativen Risiken stellen aufgrund dieser deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer mit der Studienmedikation (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar und werden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen

Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Diese liegen jedoch nicht vor. Der pU präsentiert teilweise als zusätzliche Analyse die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Behandlungszeit mit der Studienmedikation) im Fließtext. Für eine valide Analyse einer ereignisbasierten Auswertung müssen allerdings die einzelnen Ereignisse voneinander unabhängig sein. Von dieser Unabhängigkeit kann im vorliegenden Fall nicht ausgegangen werden, sodass auch diese Analysen als nicht verwertbar angesehen werden und in der Nutzenbewertung keine Berücksichtigung finden. Eine Analyse, die den unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zumindest teilweise Rechnung trägt, wäre die Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Zeit bis zu einem Ereignis) gewesen. Um diese patientenbasierten zeitadjustierten Analysen selbst zu berechnen, fehlt allerdings die Information der Zeit bis zu einem Ereignis. Da für seltene Ereignisse die Summe der Zeit unter Behandlung als Approximation für die Summe der Zeit bis zu einem Ereignis dienen kann, kann für diese Ereignisse die Rate der Patienten mit Ereignissen pro 100 Patientenjahre (Inzidenzdichte) selbst berechnet werden. Als zugehöriges Effektmaß wird das Inzidenzdichteverhältnis (IDR) berechnet. Für nicht seltene Ereignisse liegt keine valide Auswertung vor. Die Verwendung von Inzidenzdichten kommt streng genommen nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten infrage. In der Praxis kann dies jedoch bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten häufig als geeignete Approximation angesehen werden. Aufgrund der Unsicherheit der Approximation wird jedoch für alle Endpunkte zu UEs, für die das IDR berechnet wurde, von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dies betraf die Therapieabbrüche aufgrund von UEs sowie die spezifischen UEs ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz.

Eine weitere denkbare Art der Auswertung ist der Vergleich des Anteils von Patienten mit mindestens einem Ereignis bezogen auf eine fixe Beobachtungszeit. Für jeden Patienten würde jeweils die gleiche Beobachtungszeit berücksichtigt, zum Beispiel die ersten 6 Monate nach Studieneintritt. Der gewählte Zeitraum müsste dabei einerseits so kurz gewählt werden, dass sich die Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen noch nicht wesentlich unterscheiden, andererseits aber hinreichend lang, damit valide Aussagen zum Schaden möglich sind. In einem solchen Fall läge das oben dargestellte Problem der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten praktisch nicht vor, sodass auf die Auswertung naiver Proportionen zurückgegriffen werden könnte. In den Zulassungsunterlagen lag eine entsprechende Analyse für schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) vor, wobei die ersten 3 Monate nach Beginn der Studienbehandlung berücksichtigt wurden. Bei dieser Auswertung liegen für die meisten Patienten gleich lange Beobachtungszeiten vor, sodass diese in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnte. Die Interpretation der Ergebnisse dieser Auswertung ist allerdings aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer auf frühe Nebenwirkungen eingeschränkt. Dennoch ist bei dieser Auswertung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Endpunkte zu UEs werden die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zwischen den Behandlungsarmen nicht berücksichtigt. Auch die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Behandlungszeit mit der Studienmedikation) kann aufgrund der möglichen Abhängigkeit der einzelnen Ereignisse nicht berücksichtigt werden.
- Alternativ werden Inzidenzdichten auf Basis der Patienten mit Ereignis für seltene Ereignisse und die zugehörigen IDRs selbst berechnet. Diese Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt, da es sich um eine unsichere Approximation für eine patientenbasierte zeitadjustierte Analyse auf Basis von exponentialverteilten Überlebenszeiten handelt.
- Die in den Zulassungsunterlagen vorliegende Auswertung für schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4) zum Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis, das innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Studienbehandlung aufgetreten ist, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Für diese Auswertung wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

#### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

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

#### **Endpunkte für die Nutzenbewertung**

Wie in den Abschnitten 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Der pU benennt die Endpunkte in Modul 4 in den meisten Fällen anhand der einzelnen Operationalisierung (z. B. Zeit bis zum Beginn einer Schmerzprogression). Alle Operationalisierungen zu einem Endpunkt (z. B. Schmerz) werden im Folgenden ggf. unter Berücksichtigung des Messinstruments (z. B. BPI-SF) jeweils gemeinsam besprochen.

#### ***Nutzenendpunkte***

- Radiografisch progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen
- PSA-Progression: nicht eingeschlossen

Dem pU wird in der Einschätzung nicht gefolgt, dass das rPFS und die PSA-Progression patientenrelevante Endpunkte sind (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

- Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie stellt aus Sicht des pU einerseits einen Surrogatendpunkt für die Lebensqualität und andererseits selbst einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der pU zieht den Endpunkt jedoch nicht als Surrogatendpunkt heran, aus diesem Grund wird dies nicht weiter kommentiert. Die Patientenrelevanz ergibt sich für den pU daraus, dass die Einleitung einer Chemotherapie den Eintritt in ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium darstellt und auch mit teilweise gravierenden Nebenwirkungen verbunden ist.

Dass der Beginn einer Chemotherapie für die Patienten eine große Belastung bedeutet, wird nicht bestritten. Die Entscheidung, eine zytotoxische Chemotherapie zu beginnen, erfolgt jedoch häufig aufgrund von Biomarkern wie dem des Anstiegs des PSA-Werts oder anhand bildgebender Verfahren, also aufgrund vom Patienten nicht direkt wahrnehmbarer Kriterien. Der pU macht in Modul 4 keine Angaben, welche Kriterien für die Einleitung einer Chemotherapie zugrunde liegen. Diese Kriterien sind in den Studienunterlagen ebenfalls nicht eindeutig beschrieben. Es wird lediglich angegeben, dass die Notwendigkeit der Einleitung einer Chemotherapie ein Grund für die Beendigung der Behandlungsphase mit der Studienmedikation aufgrund einer Progression ist. Daher ist davon auszugehen, dass der Prüfarzt entschieden hat, ob eine Chemotherapie eingeleitet wurde, und es bleibt unklar, wie viele Patienten eine Chemotherapie aufgrund von Biomarkern oder radiografischer Progression erhielten. Aus diesem Grund stellt der Endpunkt allenfalls einen Surrogatendpunkt dar. Die Validität dieses Surrogates wird vom pU jedoch nicht begründet.

- Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad: nicht eingeschlossen

Aus Sicht des pU stellt der ECOG-PS ein Messinstrument zur Messung der Lebensqualität dar. Der pU macht aber im Dossier weder Angaben zur Validität des ECOG-PS noch zur Validität des eingesetzten Responsekriteriums von 1 Punkt.

- Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie: eingeschlossen

Der Beginn einer Opiattherapie stellt aus Sicht des pU einerseits einen Surrogatendpunkt für das Auftreten eines stärkeren Schmerzes und für die Lebensqualität der Patienten und andererseits selbst einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der pU schließt den Endpunkt allerdings nicht als Surrogatendpunkt ein und begründet deshalb auch nicht seine Validität. Aus diesem Grund wird die Eignung als Surrogatendpunkt nicht weiter kommentiert. Die Patientenrelevanz begründet der pU damit, dass eine Opiattherapie häufig auch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden ist, die eine Begleittherapie erforderlich machen. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt als Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen. Die Einleitung einer Opiattherapie erfolgt, wenn sich die Schmerzen des Patienten so sehr verschlimmern, dass eine Behandlung mit einem nicht opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend ist für eine adäquate Schmerzkontrolle. Die Einleitung einer Opiattherapie ist

also, im Gegensatz zum oben genannten Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, immer an ein direkt patientenrelevantes Symptom gekoppelt.

In Modul 4 des Dossiers und in den Studienunterlagen sind die Kriterien für den Beginn einer Opiattherapie nur unzureichend beschrieben. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine Opiattherapie patientenorientiert begonnen wurde, d. h. beim Vorliegen so starker Schmerzen begonnen werden konnte, die nur mit einer Opiattherapie behandelt werden konnten. Darüber hinaus wurde der Beginn einer Opiattherapie noch nach dem Ende der Behandlungsphase mit der Studienmedikation weitergehoben, unabhängig davon, ob die Behandlungsphase mit der Studienmedikation wegen des chronischen Gebrauchs von Opiaten oder wegen der Einleitung einer Therapieeskalation beendet wurde.

In Modul 4 liegen Auswertungen zur Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie vor. Da zum Zeitpunkt der Auswertung die mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie noch nicht eingetreten war, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend zur Darstellung in Modul 4, Tabelle 4-25, das 25 %-Quantil der Zeit bis zum Ereignis dargestellt.

- Schmerz gemessen mit dem BPI-SF: nicht eingeschlossen

Der pU stellt dar, dass für die Patienten mit mCRPC Schmerzen ein wesentliches Symptom sind und deshalb als patientenrelevant anzusehen sind. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Auch der Einschätzung des pU, dass der BPI-SF ein valides Instrument zur Messung des Schmerzes darstellt, kann gefolgt werden.

Der pU beschreibt den Fragebogen und die im Studienbericht geplanten Operationalisierungen in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.3.1.8 und 4.3.1.3.1.9. In Modul 4 legt der pU Ergebnisse zu zwei Operationalisierungen zum Schmerz gemessen anhand des BPI-SF vor: zum einen zur Zeit bis zur Schmerzprogression, zum anderen zur Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes. In ersterer Operationalisierung ist eine Progression definiert über einen Anstieg des Scores um mindestens 30 % im Vergleich zu Studienbeginn. Der Anstieg des schlimmsten Schmerzes war definiert als Anstieg im Score der Frage 3 des BPI-SF (schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden) von mindestens 2 Punkten. In beiden Fällen musste der Anstieg in einer folgenden Visite, die mindestens 4 Wochen später war, bestätigt werden, wobei es in dieser Zeit nicht zu einer Reduktion des Analgetikaverbrauchs kommen durfte. Der pU liefert zum einen keine ausreichende Begründung für die Validität der verwendeten Responsekriterien. Zum anderen ist unklar, ob es in der Zeit zwischen den 2 Visiten zu einer Erhöhung des Analgetikaverbrauchs kommen konnte. Dadurch besteht die Gefahr, dass eine bestehende Schmerzprogression durch eine vermehrte Gabe von Analgetika verdeckt wurde und demnach in der Folgevisite nicht bestätigt wurde. Insgesamt werden die vorgelegten Ergebnisse als nicht hinreichend valide angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der pU kündigt in Modul 4, Tabelle 4-42 für den BPI-SF Auswertungen zum Vergleich der Mittelwerte der Veränderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn auf Basis eines

Repeated-Measures-Modells an, stellt Ergebnisse dazu aber nicht in Modul 4 dar. Da diese Auswertungen nicht auf dem Responsekriterium beruhen, waren sie für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant. Eine Sichtung der in den Studienunterlagen der Studie COU-AA-302 vorliegenden Ergebnisse zeigte, dass entsprechende Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertungen zu den Teilbereichen des BPI-SF schlimmster Schmerz und Beeinträchtigung durch den Schmerz vorlagen. Die Ergebnisse wurden aber lediglich pro Behandlungszyklus berichtet, sodass es nicht möglich war, den Behandlungseffekt von Abirateron über den gesamten Zeitraum abzuleiten. Auffällig sind zudem die großen Schwankungen der einzelnen Behandlungseffekte zwischen den einzelnen Auswertzeitpunkten. Somit wurden die vorliegenden Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Sinnvoll und relevant für die vorliegende Nutzenbewertung wäre die Berechnung eines den gesamten Studienzeitraum berücksichtigenden Gesamteffektes.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: gemessen mit dem FACT-P Version 4: nicht eingeschlossen

Der pU begründet hinreichend, warum das in der Studie COU-AA-302 eingesetzte Messinstrument FACT-P ein valides krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt. Der pU stellt in Modul 4 ausschließlich Auswertungen für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P sowie der zugehörigen Subskalen dar. Als relevante Verschlechterung wurde in der Studie ein Absinken des FACT-P-Gesamtscores um 10 Punkte angenommen. Dieser Wert beruht auf einer vom pU zitierten Validierungsstudie [17]. Die Validierung des Responsekriteriums wurde zwar anhand eines ankerbasierten Verfahrens vorgenommen, die verwendeten Anker stellen aber entweder Laborparameter dar (Hämoglobin, ALP) oder beruhen allein auf einer Einschätzung des behandelnden Arztes (Karnofsky-Index). Sie werden aus Sicht des Instituts als nicht patientenrelevant angesehen. Darüber hinaus werden die Abgrenzung der verschiedenen Kategorien der jeweiligen Anker und die damit korrelierten Unterschiede der Ausprägungen des FACT-P ausschließlich auf Basis der Ausgangswerte einer Studie vorgenommen. Sie zeigen damit nicht, welche Änderung im FACT-P mit einer für den Patienten spürbaren Änderung im Anker im Verlauf der Behandlung einhergeht. Daher ist auch nicht klar, ob es sich bei dem Absinken um 10 Punkte im Verlauf tatsächlich um eine für den Patienten spürbare Verschlechterung handelt. Auf diesem Responsekriterium beruhende Auswertungen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht interpretierbar.

Der pU kündigt in Modul 4, Tabelle 4-36 wie für den BPI-SF (siehe oben) auch für den FACT-P-Gesamtscore Auswertungen zum Vergleich der Mittelwerte der Veränderung des Scores im Vergleich zum Studienbeginn auf Basis eines Repeated-Measures-Modells an, stellt Ergebnisse dazu aber ebenfalls nicht in Modul 4 dar. Die im Studienbericht vorliegenden Ergebnisse pro Behandlungszyklus wurden aus den oben für den BPI-SF genannten Gründen als nicht verwertbar angesehen.

Der pU stellt in Modul 4 neben den Ergebnissen zum FACT-P-Gesamtscore ergänzend auch die Ergebnisse zu den zugehörigen Subskalen dar. Er präsentiert zwar jeweils Effektschätzer und Konfidenzintervalle, zieht die Ergebnisse aber jeweils nicht zur Ableitung des Zusatznutzens in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 heran. Zu den Subskalen gehört auch die Prostate Cancer Subscale (PCS), deren Ergebnisse der pU ausführlich darstellt. Diese enthält ausschließlich 12 Fragen zur Symptomatik. Daher wird diese Skala in der Nutzenbewertung der Symptomatik und damit der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Wie für den FACT-P-Gesamtscore liegen im Dossier jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor. Die Validierung des in der Auswertung Zeit bis zur Verschlechterung des PCS verwendeten Responsekriteriums beruht auf den gleichen Ankern wie diejenige für den FACT-P-Gesamtscore und ist deshalb nicht interpretierbar. Die im Studienbericht vorliegenden MMRM-Auswertungen sind aus den für den BPI-SF genannten Gründen ebenfalls nicht verwertbar.

### ***Nebenwirkungen***

Hinsichtlich der Endpunkte zu UEs ist zu beachten, dass die vom pU in Modul 4 vorgelegten Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar waren (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die folgenden Einschätzungen zum Einschluss beziehen sich daher auf die Endpunkte selbst und nicht darauf, ob verwertbare Auswertungen vorlagen.

- Gesamtrate UEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4): eingeschlossen
- SUEs: eingeschlossen
- Therapieabbrüche wegen UE: eingeschlossen
- UEs, die zum Tode führten: nicht eingeschlossen

Dieser Endpunkt ist durch andere berücksichtigte Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, hinreichend berücksichtigt.

- Ausgewählte UEs: nicht eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 Ergebnisse zu ausgewählten UEs dar. Dabei handelt es sich aus Sicht des pU zum einen um UEs von besonderem Interesse und zum anderen um eine Auflistung der aus seiner Sicht wichtigsten hämatologischen und nicht hämatologischen UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in der Studie COU-AA-302 aufgetreten sind. Der pU begründet die Auswahl dieser Einzelereignisse nicht. Es ist auch nicht klar, inwiefern der pU sie für die Nutzenbewertung heranzieht. Für die UEs von besonderem Interesse stellt er zwar Effektschätzer und Konfidenzintervalle dar, in seiner abschließenden Einschätzung zum Zusatznutzen in Modul 4, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 berücksichtigt er diese Endpunkte jedoch nicht mehr. Von den vom pU dargestellten UEs von besonderem Interesse werden

lediglich Flüssigkeitsretention / Ödeme in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt, weil diese gemäß Fachinformation von Abirateron eine relevante Nebenwirkung darstellen.

Bei der Bestimmung des Zusatznutzens werden ausschließlich die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen, da der 3. Datenschnitt mehr Information enthält und die beiden Datenschnitte das gleiche Verzerrungspotenzial haben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

### **Zusätzlich in die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte**

#### ***Nebenwirkungen***

Folgende relevante Endpunkte wurden den Fachinformationen von Abirateron entnommen (Warnhinweise bzw. besonders hervorgehobene Risiken der genannten Substanzen) [3]:

- Frakturen
- ischämische Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz

Ischämische Herzerkrankung und Herzinsuffizienz stellen eine Teilmenge von Herzerkrankungen dar, die der pU als UEs von besonderem Interesse präsentiert. Der pU hat die Herzerkrankungen aus 4 Unterkategorien (ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien, Herzinsuffizienz und andere Herzerkrankungen) aggregiert, die er a priori anhand aggregierter Standardized MedDRA Queries zusammengestellt hat. Im Modul 4 hat der pU jedoch nur die Oberkategorie, nicht jedoch die Unterkategorien dargestellt. Allerdings beinhalten die Herzerkrankungen auch Ereignisse (wie abnormes Elektrokardiogram), die nicht patientenrelevant sind. Daher wurden nur die Unterkategorien, die aus überwiegend patientenrelevanten Ereignissen bestehen (ischämische Herzerkrankungen und Herzinsuffizienz), zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

### **Kommentare zu Ergebnissen**

Der pU stellt für alle berücksichtigten Endpunkte gleichwertig die Ergebnisse des 2. und des 3. Datenschnitts der Studie COU-AA-302 dar. Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen beruhen jedoch ausschließlich auf den Ergebnissen zum 3. Datenschnitt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3). Dem Vorgehen des pU wird hinsichtlich der Auswahl des relevanten Datenschnitts gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer mehr Information enthält (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU legt in Modul 4 des Dossiers nicht zu allen relevanten Subgruppenmerkmalen p-Werte zum Interaktionstest für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die mögliche Effektmodifikation wurde in diesen Fällen auf Basis eigener Berechnungen untersucht.

**Konsequenzen für die Nutzenbewertung**

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte sowie verwendete Messinstrumente erbrachten sowohl die Auswahl einiger vom pU präsentierter Endpunkte als auch zusätzliche Endpunkte für die Nutzenbewertung. Insgesamt werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:
  - Gesamtüberleben
  - Morbidität (schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie)
  - Gesamtrate UEs
  - schwere UEs (CTCAE-Grade 3 und 4)
  - SUEs
  - Therapieabbrüche wegen UEs
  - Flüssigkeitsretention / Ödeme
  - Frakturen
  - ischämische Herzerkrankungen
  - Herzinsuffizienzen
- In der Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt herangezogen.
- Die Unsicherheiten hinsichtlich der Endpunkte zu UEs wurden in der Dossierbewertung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5).
- In der Ergebnisdarstellung der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (schwere Schmerzen) wird abweichend vom pU nicht der Median, sondern das 25 %-Quantil dargestellt.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von 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 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [18].

Das Vorgehen des pU in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 weicht von den Methoden des Instituts ab. Der pU beurteilt die Studie COU-AA-302 auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte als hoch aussagekräftig. Aus seiner Sicht ist die Studie geeignet, Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten. Den Einschätzungen des pU hinsichtlich Evidenzstufe und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der Validität der Endpunkte Gesamtüberleben und schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie kann gefolgt werden. Allerdings ist auf Basis der einzelnen Studie COU-AA-302 keine Ableitung von Belegen möglich, da die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, nicht erfüllt sind (vergleiche hierzu auch insbesondere Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden des Instituts [18]).

Darüber hinaus berücksichtigt der pU nicht die hohe Unsicherheit der vorgelegten Ergebnisse zu UEs, die in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu einer weiteren Einschränkung der Wahrscheinlichkeit führt (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.2).

Die Angaben zur Aussagekraft der Nachweise auf der Ebene der vom pU post hoc definierten Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe werden hier nicht kommentiert, da die Unterteilung der Studienpopulation in die beiden Gruppen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Auf Basis der Studie COU-AA-302 ist grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen für z. B. einen Zusatznutzen möglich. Die Unsicherheiten, die sich in den Endpunkten zu UEs ergeben, werden jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt und können zu Einschränkungen der Aussagekraft der Nachweise führen.

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

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

Der pU beschreibt Angaben zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateron im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT ausschließlich getrennt für die beiden post hoc festgelegten Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe, und zwar unabhängig vom Vorliegen einer Effektmodifikation durch dieses Merkmal. In die Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gehen nur die Effektschätzer der jeweiligen Subgruppen ein, während die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie nicht berücksichtigt werden. Der pU beansprucht für die Günstige-Prognose-Gruppe einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für die Ungünstige-Prognose-Gruppe einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Diesem Vorgehen kann aus 2 Gründen nicht gefolgt werden: Zum einen ist das Subgruppenmerkmal für die vorliegende Nutzenbewertung insbesondere aufgrund der nachträglichen Festlegung nicht relevant, zum anderen ist die ausschließlich getrennte Betrachtung ohne Berücksichtigung des Vorliegens einer Effektmodifikation nicht gerechtfertigt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen beruhen damit ausschließlich auf für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevanten Subgruppen der Studie COU-AA-302 und nicht auf der primär relevanten Gesamtpopulation. Somit sind die in Modul 4, Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 gemachten Angaben zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht verwertbar und werden nicht weiter kommentiert.

Die erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abirateron ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

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

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

Im Dossier wurden weder nicht randomisierte vergleichende Studien noch weitere 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 präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU gibt an, dass er die Endpunkte Zeit bis zur PSA-Progression und radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS) als Surrogatendpunkte, insbesondere für das Gesamtüberleben, ansieht. Darüber hinaus führt der pU in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.5.4 des Dokuments an, warum diese Endpunkte aus seiner Sicht auch patientenrelevant sind.

Da die Überlebenszeit in dieser Studie aber direkt ermittelt werden konnte, ergeben sich aus den entsprechenden Surrogatendpunkten keine neuen Erkenntnisse. Auf eine Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU wird daher verzichtet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die genannten Surrogatendpunkte werden nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens herangezogen.

### **3 Kosten der Therapie**

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

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

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

Das mCRPC ist ausführlich dargestellt. Als Zielpopulation benennt der pU gemäß Fachinformation [3] erwachsene Männer mit mCRPC, die nach Versagen der ADT einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung haben und bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der pU operationalisiert mCRPC als fernmetastasiertes CRPC und schließt das lymphknotenmetastasierte CRPC ohne Begründung aus. Dies ist nicht nachvollziehbar.

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

Für die oben genannte Zielpopulation steht laut pU derzeit keine effektive Therapieoption zur Verfügung. Der pU sieht den therapeutischen Bedarf vor allem in der Verlängerung des Gesamtüberlebens und Verbesserung der Lebensqualität.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

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

Der pU zieht zur Schätzung der Prävalenz des Prostatakarzinoms (PC) dieselben Quellen zu Kassendaten heran, die er schon zuvor im Dossier von Abirateron im Jahr 2011 verwendet hat [19]. Er verlässt sich jedoch letztlich auf die vertrauliche epidemiologische Berechnung der Firma Pharmametrics, da die Krankenkassendaten lediglich die Inanspruchnahme von Leistungen innerhalb eines Jahres umfassen und deshalb die tatsächliche Prävalenz unterschätzen würden [20]. Demnach gibt es 666 479 bis 767 983 Betroffene im Jahr 2012 und 713 133 bis 814 637 im Jahr 2013.

Über 4 Schritte leitet der pU von der vorgenannten Gesamtzahl an Betroffenen die Größe der GKV-Zielpopulation her. Der pU berechnet zuerst (a) den Anteil der Patienten mit metastasiertem PC (7,2 %). Davon nimmt er (b) die Teilmenge der Patienten mit Kastrationsresistenz (52,3 % von a). In der daraus resultierenden Population schätzt der pU (c) den Anteil der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung (64 %). Zuletzt reduziert der pU in (d) die Anzahl auf den GKV-Anteil (89 %) (vgl. Tabelle 3-12 auf S. 46 Modul 3). Im Ergebnis geht der pU für das Jahr 2012 von 14 257 bis 16 428 GKV-Versicherten in der Zielpopulation aus.

Im Schritt (a) zitiert der pU 8 als Betriebs- und Geschäftsgeheimnis gekennzeichnete Quellen [21-28]. Der Anteil der Patienten mit Metastasen liegt demnach zwischen 5,5 % und 10,9 % mit einem ungewichteten Durchschnittswert von 7,2 %.

Zur Berechnung des Anteils der Patienten mit Kastrationsresistenz im Schritt (b) stützt sich der pU auf 2 Quellen: Heidenreich et al. 2012 und Docxcellence 2012 [25,29]. In der ersten Studie wird für Deutschland berichtet, dass sich 75 % der Patienten mit Prostatakarzinom im Stadium I bis III befinden. Im Stadium IV sind 13 % der Patienten hormonnaiv und 12 % kastrationsresistent. Daraus schließt der pU auf einen Anteil von 48 % Betroffenen mit Kastrationsresistenz unter den Patienten mit metastasiertem PC. In Docxcellence 2012 [25] geht es um eine vom pU beauftragte Abfrage im Register ProstaWeb; daran partizipieren „ca. 200 Ärzte[n] in 20 deutschlandweit verteilten sektorübergreifenden Prostatazentren“. Der Analyse zufolge liegt der Anteil der Betroffenen mit Kastrationsresistenz bei 56,5 %.

Im Schritt (c) zitiert der pU 4 Quellen [25,28-30]. Der Anteil der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung streut zwischen 43 % und 93 %, mit einem ungewichteten Durchschnittswert von 64 %.

### **Bewertung des Instituts**

Der Ansatz des pU zur Herleitung der Größe der Zielpopulation ist im Grunde angemessen. Auf die Vielzahl an vertraulichen, selbst in Auftrag gegebenen Datenerhebungen sei jedoch hingewiesen. Zudem ergibt sich durch die Schritte (a) und (b) des pU unter allen Patienten mit PC ein Anteil von 3,77 % ( $7,2 \% \times 52,3 \%$ ) mit mCRPC, der auf den ersten Blick plausibel scheint. Wenn man die Schritte (a) und (b) jedoch umdreht, also auf Basis der vom pU selbst gelieferten Quellen und Daten zunächst die Betroffenen mit Kastrationsresistenz bestimmt und erst danach die Teilmenge derjenigen errechnet, deren PC bereits metastasiert ist, erhöht sich der Anteil substantiell. Dies wird im Folgenden kurz erläutert.

Die Prävalenz des CRPC unter allen Patienten mit PC liegt nach Angaben des pU je nach Quelle bei 10 % bis 20 % [31], 11,2 % [32] und 12 % [33] (vgl. Tabelle 3-8 auf S. 43, Modul 3 des Dossiers). Von den Patienten mit CRPC haben wiederum 71 % [34] bzw. 84 % [30] Metastasen (vgl. Tabelle 3-9 auf S. 43, Modul 3 des Dossiers). Auf der Grundlage dieser Daten muss man bei der Berechnung zur Abbildung der maximalen Unsicherheit von einem Anteil von etwa 7 % bis 17 % mit mCRPC ausgehen. Dieser Anteil ist wesentlich höher als der vom pU in Höhe von 3,77 % ermittelte.

Der Unterschied zwischen den beiden genannten Vorgehensweisen kann erstens dadurch erklärt werden, dass der pU ausschließlich Fernmetastasen berücksichtigt. Laut Indikation in der Fachinformation sind Patienten mit jeder Art von Metastasen einzuschließen [3]. Wird auch das lymphknotenmetastasierte CRPC berücksichtigt, vergrößert sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation [26,29]. Zweitens ist die Publikation Heidenreich et al. (2012) zur Untermauerung im Schritt (b) problematisch. Ziel des Schrittes (b) ist zu ermitteln, wie hoch der Anteil des mCRPC an fernmetastasierten PC ist. Der Prozentsatz von 48 % in dieser

Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

11.04.2013

Publikation gibt allerdings den Anteil von CRPC im Stadium IV an, das u. a. Lymphknotenmetastasen umfasst [35].

Für das Jahr 2013 errechnet das Institut daher 28 800 bis 78 000 GKV-Versicherte in der Zielpopulation.

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Anders als im Dossier von Abirateron im Jahr 2011 geht der pU nun von einer steigenden Prävalenz des mCRPC aus. Im Jahr 2017 werden demzufolge 35 975 Patienten mit mCRPC prognostiziert im Vergleich zu 27 076 Patienten im Jahr 2012. Die Zuwachsrate entspricht etwa 5,85 % per annum.

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

Der pU gibt an, dass 11 506 GKV-Patienten einen erheblichen Zusatznutzen und 3836 einen beträchtlichen Zusatznutzen hätten. Eine solche Differenzierung ist nicht nachvollziehbar. Die Einschätzung des Instituts zum Zusatznutzen findet sich in Abschnitt 2.5.

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

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

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind zum großen Teil nachvollziehbar. Für Leuprorelin und Triptorelin ist dennoch der Einsatz eines wirtschaftlicheren Depotpräparates über 6 Monate möglich [36,37].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind abgesehen vom Depotpräparat über 6 Monate für Leuprorelin und Triptorelin nachvollziehbar.

#### **3.2.3 Kosten**

Der pU entnimmt die Kosten aller Präparate der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2013. Die angegebenen Preise sind korrekt.

Unter Beachtung der Depotpräparate für 6 Monate ergeben sich für Leuprorelin 731,53 € und für Triptorelin 809,68 € pro Packung nach Abzug von Rabatten.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Der pU gibt keine zusätzlich notwendigen Leistungen an. Die unter der Therapie von Abirateron notwendigen Kontrollen von Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase sowie Kalium beachtet der pU nicht.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt Jahrestherapiekosten pro Patient von 59 450,82 € (Abirateron, Prednisolon, Leuprorelin) als Untergrenze und von 60 103,26 € (Abirateron, Prednison, Triptorelin) als Obergrenze an. Für die Jahrestherapiekosten pro Patient der zVT berechnet der pU eine Spanne von 3758,98 € (Prednisolon, Leuprorelin, Degarelix) bis 6832,26 € (Prednison, Triptorelin, Abarelix).

Durch die Verwendung der Depotpräparate für 6 Monate für Leuprorelin und Triptorelin ergeben sich geringfügig niedrigere Jahrestherapiekosten pro Patient. Bei der zVT ergibt sich eine Spanne einerseits aus Prednisolon und Leuprorelin sowie andererseits aus Prednison, Goserelin und Abarelix. Dabei berücksichtigt das Institut als unteren Wert die zVT ohne Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonist, da dieser für die kombinierte Therapie gegeben werden kann, aber nicht verordnet werden muss.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht – auf Basis eines Zusatznutzens von Abirateron – trotz des zukünftigen Wettbewerbs mit neuen Wirkstoffen zur Anwendung bei mCRPC von einem Versorgungsanteil von 70 % aus.

## 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt deutlich weniger GKV-Versicherte in der Zielpopulation an, als das Institut errechnet hat (14 257 bis 16 428 versus 28 800 bis 78 000), was vor allem auf die unterschiedliche Interpretation des Stadiums mCRPC zurückzuführen ist; während der pU das lymphknotenmetastasierte CRPC außer Acht lässt, wird dies vom Institut berücksichtigt.

Der pU vernachlässigt zudem, dass Depotpräparate (Leuprorelin und Triptorelin) über 6 Monate eingesetzt werden können. Daher weichen die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten geringfügig nach oben ab. Weiterhin ist aus Sicht des Instituts der untere Wert der Jahrestherapiekosten pro Patient beim abwartenden Vorgehen niedriger als vom pU angegeben. Dies liegt daran, dass nur die Kombination aus Prednisolon und Leuprorelin indiziert ist und in die Berechnung der Jahrestherapiekosten eingehen sollte. Der pU hingegen bezieht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten zusätzlich zu Prednisolon und Leuprorelin noch Degarelix ein.

#### **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

##### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

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

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

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

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers werden Angaben zum Wirkmechanismus von Abirateron und von anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, gemacht. Die Beschreibung ist ausreichend.

##### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

In Abschnitt 2.2 des Dossiers wird die Zulassungserweiterung national und international hinreichend beschrieben. Es lagen in dem für die vorliegende Bewertung relevanten Anwendungsgebiet keine Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

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

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## **5 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Abirateron „ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon:

- *zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 [3]).*
- *zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“*

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf den ersten Teil des Anwendungsgebiets (Behandlung bei asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf des mCRPC).

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

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

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

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

Der Unterschied zwischen den Einschätzungen des pU und des Instituts ist vor allem auf die unterschiedliche Interpretation des mCRPC zurückzuführen; während der pU das lymphknotenmetastasierte CRPC außer Acht lässt, wird dies vom Institut berücksichtigt.

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar des Instituts
Abirateron	14 257 bis 16 428	Für das Jahr 2013 errechnet das Institut 28 800 bis 78 000 GKV-Versicherte in der Zielpopulation.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 16: 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 Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar des Instituts
Abirateron+ P/P + LHRH-Agonisten	Erwachsene Männer mit mCRPC, die nach Versagen der ADT einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung haben und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	59 450,82 – 60 103,26	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten weichen geringfügig nach oben ab. Diese Abweichung liegt erstens daran, dass es günstigere Darreichungsformen von Leuprorelin und Triptorelin gibt. Zweitens bildet beim abwartenden Vorgehen die Kombination aus Prednisolon und Leuprorelin aus Sicht des Instituts den unteren Wert der Jahrestherapiekosten pro Patient, während die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten zusätzlich zu Prednisolon und Leuprorelin noch Degarelix enthalten.
Abwartendes Vorgehen (P/P + LHRH-Agonist und / oder LHRH-Antagonist)		3758,98 – 6832,26	
a: Angaben des pU ADT: Androgenentzugstherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (unter LHRH-Agonisten sind Leuprorelin, Goserelin, Buserelin und Triptorelin zu verstehen; unter LHRH-Antagonisten Abarelix und Degarelix), mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, P/P: Prednison oder Prednisolon, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

*„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 (vier 250 mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Abirateronacetat ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison bzw. Prednisolon beträgt 10 mg täglich.*

*Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P:*

- *Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,*
- *Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten,*
- *schwere Leberfunktionsstörungen.*

*Abirateronacetat 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 mit Chemotherapie,*
- *Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile.*

*Es wurden Wechselwirkungen mit Dextromethorphan berichtet. Bei der Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten. Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht verwendet werden.*

*Wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen, soll eine Überwachung auf eine Nebennierenrinden-Insuffizienz. Wenn die Behandlung mit Abirateronacetat nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden.*

*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.“*

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 18.10.2012 [Zugriff: 12.12.2012]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO\\_2012-10-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-654/VerfO_2012-10-18.pdf).
3. Janssen. Zytiga 250 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 26.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: [https://www.iqwig.de/download/A11-02\\_Ticagrelor\\_Nutzenbewertung\\_%C2%A735a\\_SGB\\_V\\_.pdf](https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf).
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD et al. Guidelines on prostate cancer [online]. 02.2012 [Zugriff: 26.03.2013]. URL: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf).
6. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 (Suppl 5): v129-v133.
7. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer; version 1.2013 [online]. 04.12.2012 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.nccn.org>.
8. Wolff JM. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom. Bremen: Uni-Med; 2009.
9. Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. Stat Med 2002; 21(17): 2449-2463.
10. Robins JM, Tsiatis AA. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. Commun Stat Theory Methods 1991; 20(8): 2609-2631.
11. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, De Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. Clin Cancer Res 2007; 13(21): 6396-6403.
12. Berthold DR, Pond GR, Soban F, De Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26(2): 242-245.

13. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Version 2.0; Langversion [online]. 12.09.2011 [Zugriff: 26.03.2013]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf).
14. Dutch Urological Association. Prostate cancer: version 1.0 [online]. In: Oncoline. 23.07.2007 [Zugriff: 26.03.2013]. URL: [http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn\\_id=575](http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=575).
15. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2008. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf>.
16. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26(7): 1148-1159.
17. 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.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 23.09.2011]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
19. Janssen-Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Abirateronacetat (Zytiga) [online]. 30.09.2011 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19>.
20. Pharmametrics. Herleitung der Zielpopulation Nutzendossier (asymptomatisches, mild symptomatisches mCRPC) [unveröffentlicht]. 2012.
21. Decision Resources. Prostate cancer in Germany: an epidemiological review and projection of cases [unveröffentlicht]. 2011.
22. SGH Consulting. Ergebnisse einer Kassendatenanalyse zur Versorgung des metastasierenden Prostata-Ca unter besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie [unveröffentlicht]. 2011.
23. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen. Identifikation von Versicherten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatacarcinom in Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Pre-Test) [unveröffentlicht]. 2011.
24. OnkoDataMed, IQUO. Retrospektive Auswertung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom [unveröffentlicht]. 2011.

25. Docxcellence. Report: ProstaWeb-Datenbank-Abfrage zu Patienten mit asymptomatischem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) [unveröffentlicht]. 2012.
26. Hoschke B, Kindt B, Tillack A, Schicke B. Update Epidemiologie: Prostatakarzinom in Deutschland [online]. [Zugriff: 26.03.2013]. URL: [http://www.tumorzentren.de/tl\\_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Prostata\\_Update%20Epi\\_DKK2012.pdf](http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Prostata_Update%20Epi_DKK2012.pdf).
27. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: prostate [online]. [Zugriff: 26.03.2013]. URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
28. Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Universität Duisburg-Essen. Prävalenz und Behandlung des Prostatakarzinoms und des metastasierten Prostatakarzinoms in der GKV [unveröffentlicht]. 2012.
29. Heidenreich A, Witjes WP, Bjerklund-Johansen TE, Patel A. Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication with a focus on expectations, perceived barriers and guideline compliance related to the use of bisphosphonates. *Urol Int* 2012; 89(1): 30-38.
30. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, Nakamura E, Nishiyama H et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73(5): 1104-1109.
31. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11): 1180-1192.
32. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer Epidemiol* 2012; 36(6): e349-e353.
33. Akaza H, Carroll P, Cooperberg MR, Hinotsu S. Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: advancing the global understanding of prostate cancer and its management. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42(3): 226-236.
34. Cabrera C, Hirst C, Hayflinger C, Koo L. Co-morbidity among hormone resistant prostate cancer patients in the US. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19 (Suppl s1): S261.
35. American Joint Committee on Cancer. Prostate cancer staging [online]. 2009 [Zugriff: 26.03.2013]. URL: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/prostate24x30.pdf>.
36. Astellas. ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2011 [Zugriff: 26.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Ipsen Pharma. Pamorelin LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. 10.2011 [Zugriff: 27.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

**Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen 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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Runge, Hans-Joachim Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

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

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?