

IQWiG-Berichte – Nr. 628

**Abirateronacetat
(Prostatakarzinom) –
Addendum zum Auftrag A17-64**

Addendum

Auftrag: A18-26
Version: 1.0
Stand: 11.05.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-64

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

25.04.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-26

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Regine Potthast
- Elena Bardach
- Catharina Brockhaus
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Fatigue (gemessen mittels des BFI)	2
2.2 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zur Kategorie Nebenwirkungen	4
2.3 Zusammenfassung.....	12
3 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT.....	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT	6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT	7
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT	11
Tabelle 5: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 25.04.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A17-64 (Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat (im Folgenden als Abirateron benannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Ergebnisse der Studien LATITUDE und STAMPEDE vorgelegt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] sowie nach der mündlichen Anhörung hat der pU weitere Auswertungen [4] zu der von ihm gesponserten Studie LATITUDE eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU vorgelegten Analyse zum Endpunkt Fatigue (gemessen mittels des Brief Fatigue Inventory [BFI]) sowie der ergänzenden Auswertungen aus der Kategorie der Nebenwirkungen beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Fatigue (gemessen mittels des BFI)

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

Der pU hat für die Nutzenbewertung A17-64 den Zusatznutzen auf Basis der stärksten Fatigue (BFI Item 3) und der Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f) abgeleitet. Als Auswertart zur Ableitung des Zusatznutzens hatte der pU Ereigniszeitanalysen mit den Responsekriterien Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 2 (BFI Item 3) bzw. 1,5 Punkte (BFI Items 4 a–f) gewählt. Zusätzlich zu den Ereigniszeitanalysen hatte der pU Auswertungen anhand von Mittelwertdifferenzen vorgelegt. Die vom pU herangezogenen Responsekriterien für die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 2 (BFI Item 3) bzw. 1,5 Punkte (BFI Items 4 a–f) wurden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen. Eine Begründung dazu findet sich in der Dossierbewertung A17-64. Für die Nutzenbewertung wurden die Mittelwertdifferenzen betrachtet. Für diese zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen Abirateron und der Vergleichsgruppe.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU für die Endpunkte stärkste Fatigue (BFI Item 3) und Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Item 4 a–f) Responderanalysen zu den Operationalisierungen „Zeit bis zur Verschlechterung um 1 Punkt“ bis „Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte“ inklusive sämtlicher dazwischen liegender Punkte (im ganzzahligen Abstand) nachgereicht. Diese vom pU nachgereichten Auswertungen [3] von Responderanalysen mit einem umfänglichen Spektrum an Responsekriterien ersetzen kein inhaltlich begründetes Responsekriterium.

Im vorliegenden Fall liegt allerdings eine besondere Datenkonstellation vor. Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zeigen für den Endpunkt stärkste Fatigue (BFI Item 3) über einen weiten Bereich der untersuchten Schwellenwerte konsistente Effekte (bzw. Effektrichtungen) zugunsten von Abirateron [3].

Gemäß der Validierungsstudie Mendoza 1999 [5] des BFI kann für die stärkste Fatigue (Item 3) dieses Instrumentes eine Einteilung des Schweregrads der Fatigue in leicht, mittel und schwer bei Patienten mit einer Krebserkrankung vorgenommen werden. Danach liegt bei einem Wert von 7-10 Punkten eine schwere Fatigue vor, im Wertebereich von ca. 3 bis 6 Punkten eine mittelgradige Fatigue. Die Anwendung eines Responsekriteriums „Verschlechterung um ≥ 3 Punkte“ wäre damit gleichbedeutend, dass sich ein Patient um 1 Schweregrad verschlechtert. Die Anwendung des Responsekriteriums „Verschlechterung um ≥ 6 Punkte“ bedeutet entsprechend eine Verschlechterung um 2 Schweregrade. Da für den Endpunkt „stärkste Fatigue“ (Item 3) beide genannten Responsekriterien ein statistisch

signifikantes Ergebnis zugunsten von Abirateron zeigen, sind diese Responderanalysen in der vorliegenden Datenkonstellation ausreichend sicher gemeinsam interpretierbar.

Dies gilt nicht gleichermaßen für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch die Fatigue (Item 4a-f)“, da sich gemäß Mendoza 1999 hierfür nicht gleichermaßen eindeutig Schwellenwerte für die Einteilung in Schweregrade ableiten lassen. Darüber hinaus zeigen die vom pU vorgelegten Responderanalysen zu diesem Endpunkt bei höheren Schwellenwerten (z. B. ≥ 6 Punkte) kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Zusammenfassend werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur stärksten Fatigue (Item 3) „Verschlechterung um ≥ 3 Punkte“ und „Verschlechterung um ≥ 6 Punkte“ herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Für die Endpunkte stärkste Fatigue (BFI Item 3) wird die Beobachtungszeit der Überlebenszeitanalysen durch die Krankheitsprogression gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Krankheitsprogression und diesem Endpunkt liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für die Analyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der Behandlungszeit des ADT-Arms gegenüber dem des Abirateron-P-ADT-Arms von 60 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell verletzt. Somit wird das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen zum Endpunkt Fatigue, gemessen mit dem BFI, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron-P-ADT		ADT ^a		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^b)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (% ^b)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
LATITUDE					
Morbidity					
Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI, Item 3) um					
≥ 3 Punkte	597	n. e. 96 (16,1)	602	n. e. 133 (22,1)	0,59 [0,45; 0,77]; < 0,001
≥ 6 Punkte	597	n. e. 21 (3,5)	602	n. e. 36 (6,0)	0,50 [0,29; 0,86]; 0,012
a: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison					
b: eigene Berechnung					
c: Cox Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (ja/nein) und ECOG Performance Status (0/1 vs. 2)					
ADT: Androgendeprivationstherapie, HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall;					
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

In der LATITUDE-Studie zeigt sich für den Endpunkt stärkste Fatigue, gemessen anhand BFI Item 3, sowohl bei der Anwendung des Responsekriteriums „Verschlechterung um ≥ 3 Punkte“ als auch bei der Anwendung des Responsekriteriums „Verschlechterung um ≥ 6 Punkte“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT. Für diesen Endpunkt liegt ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor. Daraus ergibt sich für die stärkste Fatigue ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abirateron-P-ADT gegenüber ADT.

2.2 Bewertung der nachgereichten Auswertungen zur Kategorie Nebenwirkungen

Einschätzung des Vorgehens des pU zur Darstellung von UE auf SOC-Ebene im Dossier

Mit seinem Dossier hatte der pU für die Studie LATITUDE Überlebenszeitanalysen zu UE mit den Schwellenwerten 5% für jegliche UE, 1% für schwere UE (CTCAE Grad 3–4) und Auftreten bei mindestens 2 Patienten für SUE dargestellt. Nach Angaben des pU erfolgte die Anwendung der jeweiligen Schwellenwerte dabei auf Ebene der bevorzugten Begriffe (Preferred Term[PT] nach MedDRA). Eine korrespondierende für die Systemorganklasse(SOC)-Ebene wurde nur dann generiert, wenn ein einzelnes PT innerhalb der SOC den Schwellenwert überschritt.

Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Es führt dazu, dass SOCs nicht dargestellt werden, wenn die darin untergeordneten PTs sämtlich unterhalb des vordefinierten Schwellenwerts

liegen. Insbesondere in den Fällen, in denen viele inhaltlich zusammengehörende PTs derselben SOC jeweils unterhalb des Schwellenwertes liegen, besteht dadurch die Gefahr, dass ein Effekt in einer SOC, die eine sinnvolle Zusammenfassung dieser PTs darstellt, übersehen wird.

In den vom pU im Nachgang der Anhörung nachgereichten Analysen werden keine Schwellenwerte (weder auf PT- noch auf SOC-Ebene) angewandt, sodass die SOCs zu UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE und SUE zur Auswahl spezifischer UEs berücksichtigt werden konnten.

Die Auswahl der spezifischen UEs für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Durch die Nachreichung des pU auf Basis der SOC wurden auf Basis dieser Methodik keine weiteren spezifischen UE im Vergleich zur Nutzenbewertung A17-64 identifiziert.

Nachgereichte Ergebnisse zu den Endpunkten Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen

In der Nutzenbewertung A17-64 wurden die UEs Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen ausgewählt, weil sie bekannte Nebenwirkungen von Abirateron darstellen. Wie in der Nutzenbewertung A17-64 dargestellt, sind diese beiden in der Studie LATITUDE als 2 von 4 Untergruppen des UE Herzerkrankungen operationalisiert. Die beiden weiteren Untergruppen sind Arrhythmien und andere Herzerkrankungen.

Gemäß den Angaben im Studienbericht wurden die PTs für die Untergruppen a priori anhand von modifizierten standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs) zusammengestellt. In den Studienunterlagen wird dabei auf die Studien COU-AA-301 und COU-AA-302 zu Abirateron verwiesen [6,7]. Zusätzlich sind im statistischen Analyseplan zur Studie LATITUDE die PTs dargestellt, die jeweils in die beiden (modifizierten) SMQs Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen eingehen. Diese unterscheiden sich in der Zusammenstellung jedoch von den in den Studien COU-AA-301 und COU-AA-302 genannten modifizierten SMQs. Unabhängig von diesen Inkonsistenzen ist nicht ersichtlich, nach welchen Kriterien die modifizierten SMQs zusammengestellt wurden. Aufgrund der Unsicherheit der in die beiden Endpunkte eingehenden Ereignisse werden für das vorliegende Addendum für die beiden Aspekte Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen zusammenfassend die Ergebnisse zur SOC Herzerkrankungen (schwere UEs [CTCAE Grad 3–4]) herangezogen (siehe nachfolgende Tabelle 2). Ergänzend werden die Ergebnisse SUE der SOC Herzerkrankungen dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abirateron-P-ADT vs. ADT

Studie	Abirateron-P-ADT		ADT ^a		Abirateron-P-ADT vs. ADT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Endpunktkategorie					HR [95 %-KI]; p-Wert
Endpunkt					
LATITUDE					
Nebenwirkungen					
UEs mit CTCAE Grad 3–4					
Herzerkrankungen	597	k. A 18 (3,0)	602	k. A 5 (0,8)	2,82 [1,04;7,65]; 0,041
SUEs (ergänzend dargestellt)					
Herzerkrankungen	597	k. A 19 (3,2)	602	k. A 2 (0,3)	7,33 [1,70; 31,63]; 0,008
a: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Für den Endpunkt schwere Herzerkrankungen (CTCAE Grad 3–4) zeigt sich in der LATITUDE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT. Für diesen Endpunkt, wie für alle Endpunkte zu UEs, liegt ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe [1]). Daraus ergibt sich für Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß.

Auswirkungen der nachgereichten Daten zu UE auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Auf Grundlage der Nutzenbewertung A17-64 und unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Responderanalysen sowie der nachgereichten Auswertungen zu UE wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT

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

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron-P-ADT vs. ADT^a Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Fatigue		
stärkste Fatigue (BFI Item 3), Zeit bis zur Verschlechterung	Responsekriterium 3 Punkte n. e. vs. n. e. HR 0,59 [0,45; 0,77]; p < 0,001 Responsekriterium 6 Punkte n.e. vs. n. e. HR 0,50 [0,29; 0,86]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,9$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-C30 Symptomskala Fatigue	erhoben, aber nicht berichtet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Fatigue (BFI Items 4 a–f)	–0,12 vs. 0,16 ^g MD –0,28 [–0,43; –0,12]; p < 0,001 Hedges' g: –0,21 [–0,33; –0,09] ^h	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
erhoben durch FACT-P, Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung, Responsekriterium 10 Punkte	12,9 vs. 8,3 HR 0,85 [0,74; 0,99]; p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
erhoben durch EORTC QLQ-C30 ⁱ	erhoben, aber nicht berichtet	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR 0,85 [0,68; 1,07]; p = 0,169	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)	13,9 vs. 20,2 HR 1,26 [1,08; 1,48]; HR 0,79 [0,68; 0,93] ^j ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbrüche wegen UEs	12,2 % vs. 10,1 % RR 1,21 [0,88; 1,66]; p = 0,272	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abirateron-P-ADT vs. ADT^a Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
spezifische UEs		
Flüssigkeitsretention / Ödeme	n. e. vs. n. e. HR 0,96 [0,69; 1,33]; p = 0,783	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen (CTCAE Grad 3–4) ^k	k. A vs. k. A. HR 2,82 [1,04;7,65] HR 0,35 [0,13; 0,96] ^j ; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KIo < 1,00 Höherer Schaden, Ausmaß: gering
Hypokaliämie (CTCAE Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR 6,32 [3,02; 13,21]; HR 0,16 [0,08; 0,33] ^j ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIo < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alanin Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR 3,99 [1,84; 8,65]; HR 0,25 [0,12; 0,54] ^j ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIo < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Aspartat Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR 2,72 [1,27; 5,80]; HR 0,37 [0,17; 0,79] ^j ; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KIo < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abirateron-P-ADT vs. ADT
(Fortsetzung)

<p>a: LATITUDE-Studie: ADT + Placebo für Abirateron und Prednison; STAMPEDE-Studie: ADT b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich e: Der EORTC QLQ C-30 beinhaltet 8 relevante Morbiditätsendpunkte, davon sind 4 Symptomskalen. Die 2 Symptomskalen Schmerz und Fatigue sind hier gesondert unter der Kategorie Schmerz und Fatigue eingruppiert. Zusätzlich zum EORTC QLQ-C30 wurde in der STAMPEDE-Studie das Zusatzmodul QLQ-PR25 erhoben, welches 4 weitere Prostatakarzinom-spezifische Symptomskalen und 2 Funktionsskalen beinhaltet. f: Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. g: mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in der eingeschlossenen Studie h: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt. i: Der EORTC QLQ C-30 beinhaltet in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität 5 Funktionsskalen und eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus. j: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens k: Die Ergebnisse der SOC Herzerkrankungen (CTCAE Grad 3–4) werden als Annäherung an die spezifischen UEs Herzinsuffizienz und ischämische Herzerkrankungen herangezogen. ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; BPI-SF: Brief Pain Inventory-short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EORTC-QLQ-PR25: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; P: Prednison / Prednisolon; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

Unter Berücksichtigung der mit der Stellungnahme des pU vorgelegten Responderanalysen sowie der nachgereichten Auswertungen zu UE stellen sich die positiven und negativen Effekte von Abirateron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in der nachfolgenden Tabelle 4 angegeben dar.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abirateron-P-ADT im Vergleich zu ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ skelettbezogene Ereignisse: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Stärkste Fatigue (BFI Item 3): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schmerz: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ erhoben durch FACT-P: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	-
-	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Schwere UEs (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hypokalämie (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Alanin Aminotransferase (ALT) erhöht (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Aspartat Aminotransferase (AST) erhöht (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Herzerkrankungen (CTCAE Grad 3–4): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Weitere Unsicherheiten: ▪ In der STAMPEDE-Studie wurden die Patientenfragebogen EORTC QLQ-C30 und -PR25, sowie EQ-5D-5L zwar erhoben, die Ergebnisse wurden aber weder für die Gesamtpopulation, noch für die M1-Patientenpopulation berichtet. Somit liegen unvollständige Daten in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Zudem liegen keine systematischen Auswertungen zu UEs für die M1-Patientenpopulation der STAMPEDE-Studie vor.	
ADT: Androgendeprivationstherapie; ALT: Alanin Aminotransferase; AST: Aspartat Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC-QLQ-C30: European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 European Organisation for Research Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate 25; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Levels; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; P: Prednison / Prednisolon; UE: unerwünschtes Ereignis	

Sowohl auf der Seite der positiven als auch der negativen Effekte haben sich Änderungen durch die nachgereichten Daten ergeben. Diese führen insgesamt nicht zu einer Änderung der in der Nutzenbewertung A17-64 getroffenen Gesamtaussage zum Zusatznutzen

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Abirateron aus der Dossierbewertung A17-64 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Abirateron unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A17-64 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Abirateron – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-64 [online]. 13.03.2018 [Zugriff: 26.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 605). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-64_Abirateronacetat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Janssen-Cilag. Abirateronacetat (Zytiga): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 13.12.2017 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/335/#tab/dossier>.
3. Janssen-Cilag. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 605: Abirateronacetat (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-64. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/335/#beschlusse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Janssen Research & Development. A randomized, double-blind, comparative study of abiraterone acetate plus low dose prednisone plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed subjects with high risk, metastatic hormone-naive prostate cancer (mHNPc): study 212082PCR3011; clinical study report; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.
5. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85(5): 1186-1196.
6. 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.
7. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate (CB7630) plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have failed docetaxel-based chemotherapy: study COU-AA-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.