

IQWiG-Berichte – Nr. 283

Sipuleucel-T
(Addendum zum Auftrag A14-38)

Addendum

Auftrag: A15-08
Version: 1.0
Stand: 02.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sipuleucel-T
(Addendum zum Auftrag A14-38)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.02.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-08

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Volker Vervölgyi
- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Sipuleucel-T, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung

Keywords: Sipuleucel-T, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ausgangssituation	2
2.2 Darstellung der Auswertungen der Docetaxel-Gabe nach Progression und des Gesamtüberlebens	3
2.3 Zusammenfassende Bewertung der Angaben zur Docetaxelgabe und zum Gesamtüberleben	11
2.4 Ableitung des Zusatznutzens.....	14
3 Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Analyse der Zeit bis zum ersten Einsatz von Docetaxel – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	4
Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Zeitpunkts der Docetaxel-Gabe auf das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	6
Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss eines angenommenen Docetaxeffects auf das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie).....	9
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen	14
Tabelle 5: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Analyse der Zeit bis zum ersten Einsatz von Docetaxel – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie).....	5
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben mit und ohne Zensierung zu Beginn der Docetaxeltherapie – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie).....	7
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben mit und ohne Zensierung zu Beginn der Docetaxeltherapie – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Pool aller 3 Studien).....	8
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben nach Behandlungsarm und Docetaxel-Gabe – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie) [6].....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgenentzugstherapie
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.02.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A14-38 (Sipuleucel-T – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Angaben zu Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben [2]. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertung zu dem Endpunkt Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der ergänzenden Angaben in der Stellungnahme 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

In der Dossierbewertung waren die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben nicht sinnvoll interpretierbar, weil ein überwiegender Teil der Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe aller 3 eingeschlossenen Studien (67 %) nach Progression eine Behandlung mit Sipuleucel-T begonnen hat. Dagegen wechselten die Patienten im Sipuleucel-T-Arm auf eine weitere Therapie nach Maßgabe des Arztes. Durch diesen erlaubten Behandlungswechsel in der Kontrollgruppe auf die Prüfintervention wurde das Verzerrungspotenzial als so bedeutsam eingeschätzt, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben als nicht verwertbar angesehen wurden.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Analysen vorgelegt, die die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterstützen sollen. Dabei handelt es sich um folgende zusätzliche Angaben, die für eine Bewertung des Endpunkts Gesamtmortalität relevant sind:

- Angaben zur Zeit bis zur Docetaxel-Gabe in den 3 eingeschlossenen Studien IMPACT (D9902B), D9901 und D9902A (einschließlich verschiedener auf dem Zeitpunkt der Docetaxel-Gabe basierender Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben)
- Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unter Annahme eines positiven Effekts von Docetaxel
- Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben mit getrennter Auswertung von Patienten mit und ohne Docetaxel-Folgetherapie

In den folgenden Abschnitten werden die verschiedenen Auswertungen der Docetaxel-Gabe nach Progression und des Gesamtüberlebens dargestellt. In Abschnitt 2.1 wird zunächst im Überblick das Ergebnis der Bewertung A14-38 erläutert. Abschnitt 2.2 beschreibt die verschiedenen vom pU vorgelegten Auswertungen sowie ihre Ergebnisse. In Abschnitt 2.3 werden die Daten in der Gesamtschau bewertet. Abschnitt 2.4 beschreibt, ob und wie sich Aussagen der ursprünglichen Dossierbewertung A14-38 ändern.

2.1 Ausgangssituation

Es liegen drei Studien (D9901, D9902A, IMPACT) vor, die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben berichten und die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. In allen Studien wurden die Patienten mit Studienbeginn entweder einer Behandlung mit Sipuleucel-T oder einer Scheinbehandlung zugeteilt. Die Behandlung der Patienten in den 3 Studien mit der Prüf- bzw. Kontrollintervention ist in der Dossierbewertung A14-38 näher beschrieben [1]. Nach bestätigter Krankheitsprogression wurden die Patienten entblindet und erhielten eine Therapie nach Ermessen des Arztes (darunter auch Docetaxel). Die Patienten des Kontrollarms konnten zusätzlich zu einer Behandlung mit einem Sipuleucel-T-analogen Produkt wechseln, das aus kryokonservierten Zellen hergestellt wurde. Insgesamt erhielten 67 % der Patienten der Kontrollarme der 3 Studien nach einer Progression diese (abgewandelte)

Prüfintervention. Im Anschluss an diese Behandlung konnten weitere Therapien nach Ermessen des Arztes eingesetzt werden (darunter auch Docetaxel).

Auch aufgrund dieser Möglichkeit der Patienten im Kontrollarm, die Prüfintervention zu erhalten, war der Anteil von Patienten mit Docetaxel-Gabe in den Studien verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Da Docetaxel einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben besitzt [3,4], kann dies zu einer Verzerrung des eigentlich interessierenden Behandlungseffekts durch Sipuleucel-T führen. Insbesondere für die Studie IMPACT war ein starker verzerrender Einfluss durch die Docetaxel-Gabe zugunsten von Sipuleucel-T zu befürchten, da Docetaxel in der Verumgruppe nicht nur häufiger, sondern auch früher eingesetzt wurde: Patienten, die im Studienverlauf Docetaxel erhielten, erhielten dies in der Verumgruppe im Median nach 7,2 Monaten, in der Kontrollgruppe nach 9,6 Monaten. Für die beiden übrigen Studien lagen entsprechende Angaben nicht vor. Darüber hinaus ist unklar, ob einem Teil der Patienten im Kontrollarm aufgrund des Behandlungswechsels auf die Prüfintervention eine Behandlung mit Docetaxel komplett vorenthalten wurde bzw. wie groß dieser Anteil war.

Auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Informationen war insgesamt auch nicht auszuschließen, dass der beobachtete Behandlungseffekt im Gesamtüberleben allein auf die häufigere und frühere Gabe von Docetaxel im Sipuleucel-T-Arm zurückzuführen ist. Die Unsicherheit dieser Ergebnisse wurde in der Dossierbewertung A14-38 als so groß angesehen, dass diese für die Nutzenbewertung nicht verwertbar waren.

2.2 Darstellung der Auswertungen der Docetaxel-Gabe nach Progression und des Gesamtüberlebens

Der pU legt in seiner Stellungnahme weitere Informationen zum zeitlichen Verlauf der Gabe von Docetaxel sowie Analysen zur Untersuchung der möglichen Verzerrung durch Docetaxel vor. Diese werden im Folgenden beschrieben.

Zeit bis zur erstmaligen Gabe von Docetaxel

Der pU reicht in seiner Stellungnahme Analysen zur Zeit bis zur ersten Gabe von Docetaxel nach, sodass diese Informationen nun für alle 3 Studien zur Verfügung stehen. Diese sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Analyse der Zeit bis zum ersten Einsatz von Docetaxel – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Endpunkt Studie	Sipuleucel-T		Scheinbehandlung		Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung	
	N	Ereignisse (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	N	Ereignisse (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Zeit bis zur erstmaligen Gabe von Docetaxel						
IMPACT	341	195 (57,2) 12,3	171	86 (50,3) 13,9	1,21 [0,93; 1,55]	0,150
D9901 ^c	82	29 (35,4) n.b.	45	20 (44,4) 25,5	0,69 [0,39; 1,23]	0,208
D9902A ^d	65	22 (33,8) 29,8	33	10 (30,3) 21,0	1,06 [0,50; 2,25]	0,874

a: Cox-Regressionsmodell, adjustiert für PSA und LDH zu Baseline.
b: Log-Rank-Test
c: Für 4 (Sipuleucel-T) vs. 4 (Scheinbehandlung) Patienten lagen keine Angaben zur Docetaxel-Gabe vor. Diese Patienten wurden berücksichtigt, als hätten sie kein Docetaxel erhalten.
d: Für 8 (Sipuleucel-T) vs. 1 (Scheinbehandlung) Patienten lagen keine Angaben zur Docetaxel-Gabe vor. Diese Patienten wurden berücksichtigt, als hätten sie kein Docetaxel erhalten.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar; PSA: prostataspezifisches Antigen; vs.: versus

Bezogen auf die mediane Zeit bis zum ersten Einsatz von Docetaxel erscheint es, dass allein in der Studie IMPACT die Kontrollgruppe später Docetaxel erhalten hat. Die Ergebnisse der Effektschätzer deuten hingegen auf eine frühere Gabe von Docetaxel im Sipuleucel-T-Arm in den Studien IMPACT und (in geringerem Maße) D9902A und auf eine spätere Gabe in der Studie D9901 hin. Der Anteil der Patienten, die Docetaxel erhalten hatte, war in den Studien IMPACT und D9902A jeweils höher im Sipuleucel-T-Arm. Der Unterschied ist zwar in der Studie D9902A gering, es ist jedoch zu beachten, dass im Sipuleucel-T-Arm für 8 Patienten (ca. 12 %) keine Informationen zu einer Docetaxel-Gabe vorlagen. In dieser Studie sind die Daten insgesamt nicht abschließend zu interpretieren. In der Studie D9901 war der Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie Docetaxel erhalten hatten, in der Kontrollgruppe höher.

Für die Studie IMPACT liegt zudem die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve vor (vgl. Abbildung 1). Hier ist der frühere Einsatz von Docetaxel im Sipuleucel-T-Arm ebenfalls erkennbar. Für die beiden anderen Studien liegen die entsprechenden Kurven nicht vor.

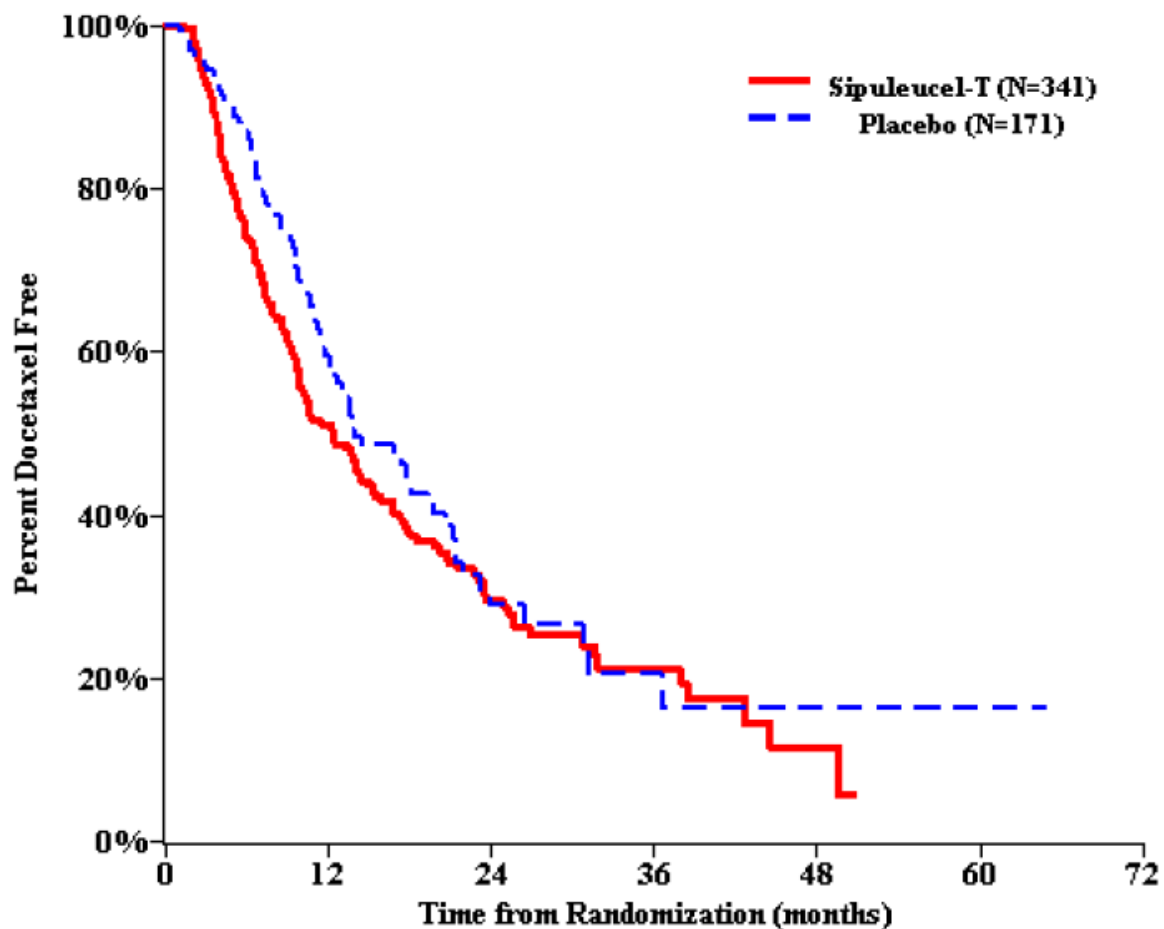


Abbildung 1: Analyse der Zeit bis zum ersten Einsatz von Docetaxel – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie)

Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Zeitpunkts der Docetaxel-Gabe auf das Gesamtüberleben (Zensierung und oder zeitabhängiger Adjustierung bei Gabe von Docetaxel)

Der pU präsentiert in seiner Stellungnahme verschiedene Sensitivitätsanalysen, in denen der Einfluss der Docetaxel-Gabe im Studienverlauf auf das Gesamtüberleben untersucht werden soll. In der nachfolgenden Tabelle 2 ist zum einen die primäre Analyse zum Gesamtüberleben dargestellt sowie Sensitivitätsanalysen, in denen Patienten bei erstmaliger Gabe von Docetaxel zensiert wurden (Sensitivitätsanalyse 1) bzw. die Gabe von Docetaxel als zeitabhängige Kovariable im Cox-Regressionsmodell berücksichtigt wurde (Sensitivitätsanalyse 2). Diese Analysen liegen nur für die Studie IMPACT einzeln vor, darüber hinaus aber auch studienübergreifend für alle 3 Studien (sog. „integrierte Studien“) und damit als Meta-Analyse der individuellen Patientendaten.

Tabelle 2: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss des Zeitpunkts der Docetaxel-Gabe auf das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT

Endpunkt Studie(n)	Sipuleucel-T vs. Placebo	
	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben		
Primäre Analyse^c		
IMPACT	0,78 [0,61; 0,98]	0,032
Gesamt ^{a,b}	0,74 [0,61; 0,88]	< 0,001
Sensitivitätsanalyse 1^d		
IMPACT	0,65 [0,47; 0,90]	0,009
Gesamt ^{a,b}	0,71 [0,56; 0,91]	0,006
Sensitivitätsanalyse 2^e		
IMPACT	0,78 [0,62; 0,98]	0,034
Gesamt ^{a,b}	0,74 [0,61; 0,88]	< 0,001
a: Meta-Analyse auf Basis von individuellen Patientendaten der 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A b: Stratifizierte Analyse nach Studie c: Cox-Regressionsmodell, adjustiert nach logarithmierten Werten von PSA und LDH zu Baseline. d: Cox-Regressionsmodell, adjustiert nach logarithmierten Werten von PSA und LDH zu Baseline. Patienten wurden mit Zeitpunkt der ersten Docetaxel-Gabe zensiert. e: Cox-Regressionsmodell, adjustiert nach logarithmierten PSA und LDH sowie Docetaxel-Gabe (zeitabhängige Kovariable). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechenbar; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Effektschätzer der Sensitivitätsanalysen stimmen dabei im Wesentlichen mit denen der primären Analyse überein, hinsichtlich der statistischen Signifikanz sind die Ergebnisse ebenfalls konsistent.

Außerdem legt der pU Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben vor, und zwar einmal mit und einmal ohne Zensierung der Patienten bei Beginn einer Docetaxel-Therapie (Studie IMPACT: Abbildung 2, Gemeinsame Betrachtung aller drei Studien: Abbildung 3). Beide Abbildungen zeigen, dass in beiden Behandlungsgruppen die jeweiligen Kurvenverläufe mit oder ohne Zensierung im Wesentlichen sehr ähnlich sind.

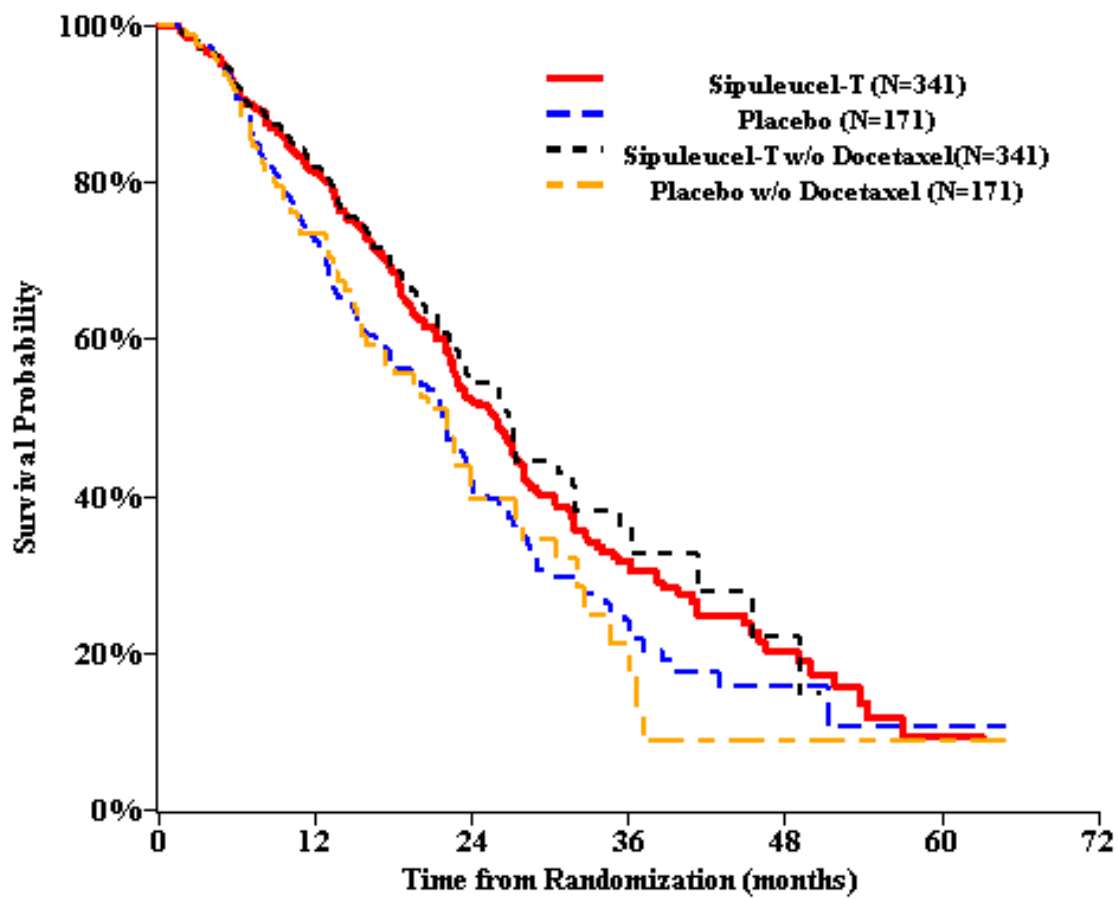


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben mit und ohne Zensierung zu Beginn der Docetaxeltherapie – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie)

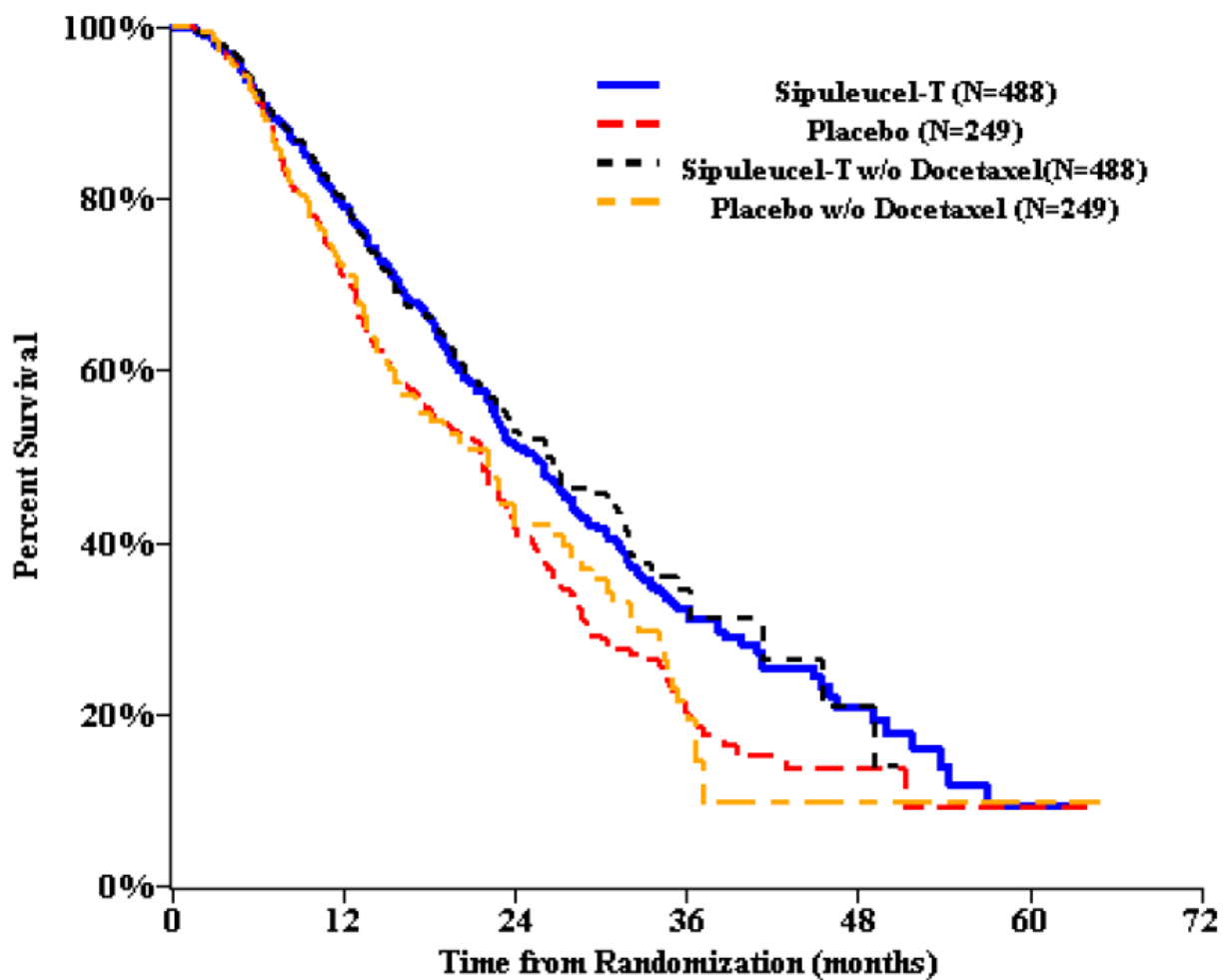


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben mit und ohne Zensierung zu Beginn der Docetaxeltherapie – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (Pool aller 3 Studien)

Für die Studie IMPACT liegen darüber hinaus weitere Informationen bzw. Sensitivitätsanalysen vor: In der Analyse mit Docetaxel als zeitabhängiger Kovariable (Sensitivitätsanalyse 2 in Tabelle 2) wird der auf Docetaxel beruhende Effektschätzer mit $HR = 0,88$ (95%-Konfidenzintervall: $[0,69; 1,12]$, $p = 0,30$) angegeben. In einem multifaktoriellen Modell, in dem neben Docetaxel auch eine Wechselwirkung von Sipuleucel-T und Docetaxel enthalten ist, bleiben die Effektschätzer im Wesentlichen unverändert (Sipuleucel-T: $HR = 0,67$ $[0,49; 0,92]$, Docetaxel: $HR = 0,71$ $[0,48; 1,05]$), die Wechselwirkung selbst ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,171$). In einem weiteren Modell, in dem nur Docetaxel als einzige erklärende Variable zeitabhängig berücksichtigt wird, also ein Behandlungseffekt durch Sipuleucel-T nicht enthalten ist, ist der zugehörige Effektschätzer für Docetaxel nicht statistisch signifikant ($HR = 0,88$ $[0,69; 1,12]$; $p = 0,286$).

Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unter Annahme eines positiven Effekts von Docetaxel

Der pU präsentiert in seiner Stellungnahme Analysen zum Gesamtüberleben, in denen für Patienten ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Docetaxel-Gabe eine fest angenommene Reduktion ihrer Hazard Rate erfolgt (sog. „Penalized Cox Regression“). Ebenfalls wie in den oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen wird in diesem Modell die Docetaxel-Gabe als zeitabhängige Kovariable berücksichtigt, im Gegensatz zu diesen aber mit einem als fest gesetzten Effekt [5]. Der pU zeigt Ergebnisse für verschiedene Annahmen zur Größe dieses Effekts (vgl. Tabelle 3), jedoch nur für die Studie IMPACT.

Tabelle 3: Sensitivitätsanalysen zum Einfluss eines angenommenen Docetaxe effekts auf das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie)

Annahme Effekt Docetaxel (HR)	Sipuleucel-T vs. Scheinbehandlung	
	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
0,1	0,83 [0,67; 1,04]	0,112
0,2	0,82 [0,65; 1,02]	0,076
0,3	0,80 [0,64; 1,01]	0,057
0,4	0,80 [0,64; 0,995]	0,045
0,5	0,79 [0,63; 0,99]	0,038
0,6	0,78 [0,63; 0,98]	0,032
0,7	0,78 [0,62; 0,97]	0,028
0,8	0,77 [0,62; 0,97]	0,025
0,9	0,77 [0,62; 0,96]	0,022
1	0,77 [0,61; 0,96]	0,020

a: Cox-Regressionsmodell, adjustiert nach logarithmierten Werten von PSA und LDH nach Baseline und als fest angenommenem, zeitabhängigen Effekt durch Docetaxel (entsprechend der Annahme) ab dessen Behandlungsbeginn.
 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;
 n.b.: nicht berechenbar; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Diese Analysen zeigen, dass sich der Behandlungseffekt von Sipuleucel-T zwar mit größer werdendem Docetaxe effekt (also kleinerem HR) in Richtung des Nulleffektes verändert. Er ist jedoch erst dann nicht mehr statistisch signifikant, wenn für Docetaxel ein sehr großer Effekt mit einem Hazard Ratio von kleiner als 0,4 angenommen wird.

Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben mit getrennter Auswertung von Patienten mit und ohne Docetaxel-Folgetherapie

Der pU verweist in seiner Stellungnahme auf den statistischen Bewertungsbericht von Sipuleucel-T der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA [6]. Dort wird eine weitere Sensitivitätsanalyse der Studie IMPACT diskutiert, in der das Gesamtüberleben zwischen Sipuleucel-T und Scheinbehandlung getrennt für die Gruppen der Patienten mit bzw. ohne

Docetaxel-Behandlung verglichen werden. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für diese Patientengruppen sind in Abbildung 4 dargestellt.

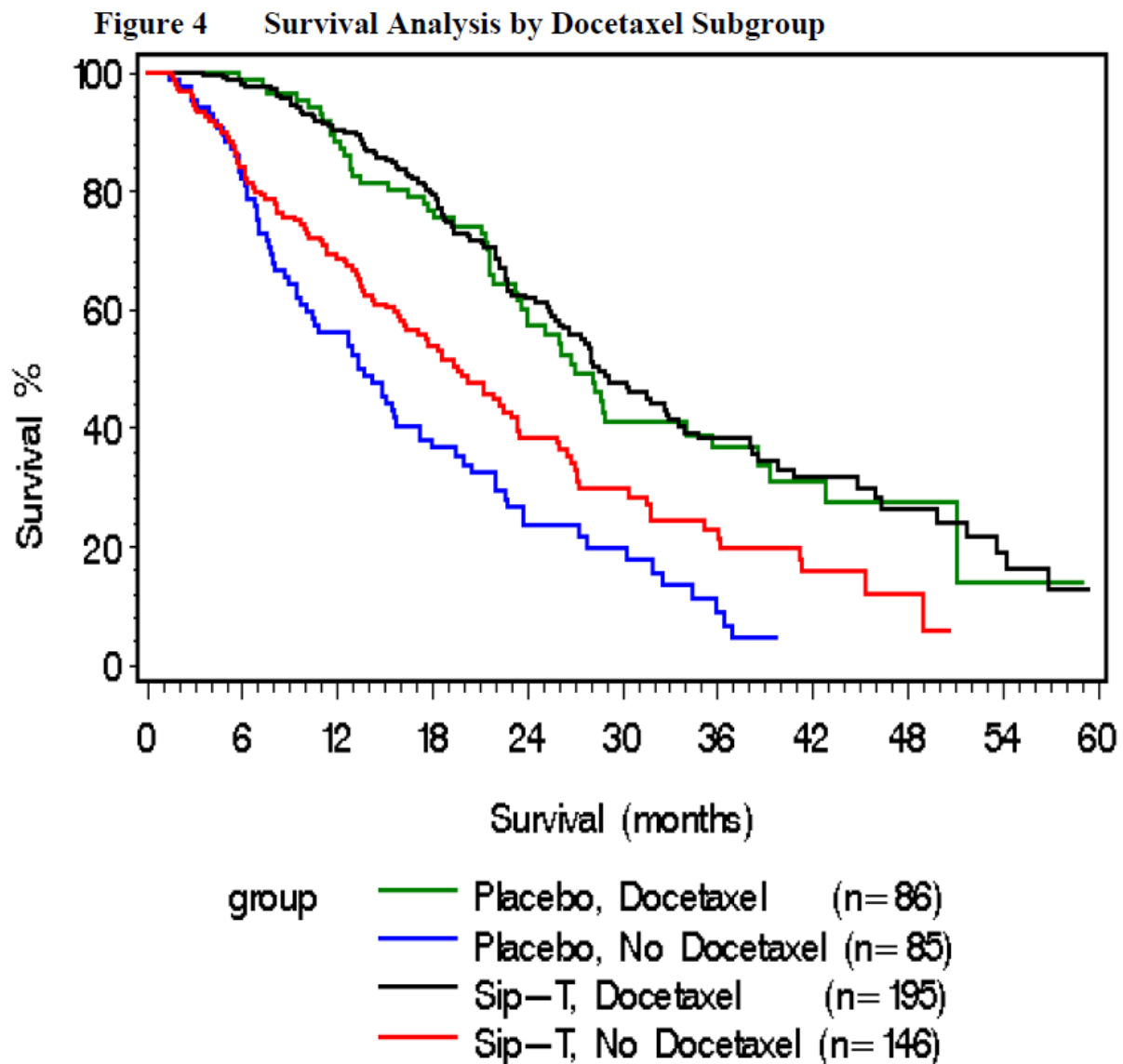


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben nach Behandlungsarm und Docetaxel-Gabe – RCT, direkter Vergleich: Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT (IMPACT-Studie) [6]

Für die Teilmenge der Patienten, die während des Studienverlaufs Docetaxel erhalten haben, zeigen sich zwischen den Behandlungsgruppen keine bedeutsamen Unterschiede in den Überlebenszeitkurven. Demgegenüber besteht ein deutlicher Unterschied bei den Patienten, die kein Docetaxel erhalten hatten, wobei Patienten unter der Scheinbehandlung gegenüber solchen mit Sipuleucel-T-Behandlung früher verstarben. Dieser Unterschied zeigt sich auch in einem statistisch signifikanten Hazard Ratio (HR = 0,68 [0,50; 0,92], $p = 0,012$), dies gilt nicht für die Gruppe mit Docetaxel-Behandlung (HR = 0,94 [0,67; 1,31], $p = 0,694$). Es ist

jedoch zu beachten, dass es sich hierbei – wie von der FDA [6] beschrieben – nicht um randomisierte Vergleiche handelt, da davon auszugehen ist, dass die Gabe von Docetaxel nicht zufällig erfolgte.

2.3 Zusammenfassende Bewertung der Angaben zur Docetaxelgabe und zum Gesamtüberleben

Die Analysen der Studien D9901 und D9902A zum Endpunkt Gesamtüberleben konnten in der ursprünglichen Nutzenbewertung nicht bewertet werden, da keine Informationen zum zeitlichen Unterschied in der Docetaxel-Gabe für die jeweiligen Behandlungsgruppen vorlagen. In der Studie IMPACT erfolgte die Docetaxel-Gabe im Sipuleucel-T-Studienarm früher als im Scheinbehandlungsarm, daher war zu befürchten, dass ein ähnlicher Unterschied auch in den beiden anderen Studien mit ähnlichem Design auftrat. Die zusätzlichen Analysen (Tabelle 1) zeigen für die beiden Studien D9901 und D9902A ein unterschiedliches Bild. In der Studie D9901 erhielten die Patienten der Kontrollgruppe Docetaxel früher und auch in größerer Häufigkeit, was darauf hindeutet, dass diese Patienten hinsichtlich einer Docetaxel-Gabe sogar begünstigt waren. Die Angaben zur Studie D9902A lassen sich hingegen nicht abschließend beurteilen. Bezogen auf die mediane Zeit bis zum ersten Einsatz von Docetaxel zeigt sich zwar eine Begünstigung der Patienten im Scheinbehandlungsarm, durch das zugehörige Hazard Ratio wird dies allerdings nicht bestätigt. Eine Kaplan-Meier-Kurve, die zur Beurteilung der Daten hilfreich gewesen wäre, liegt nicht vor. Auch bezogen auf den Anteil der Patienten, die im Studienverlauf eine Behandlung mit Docetaxel erhalten hatten, sind die Angaben nicht abschließend zu beurteilen. Es zeigt sich mit 33,8 % im Sipuleucel-Arm im Vergleich zu 30,3 % im Scheinbehandlungsarm zwar nur ein geringer Unterschied zuungunsten der Kontrollgruppe. Für einen Teil der Patienten im Sipuleucel-T-Arm fehlen aber entsprechende Informationen über eine eventuelle Docetaxel-Gabe (12,3 %), sodass es auch möglich ist, dass der Unterschied hinsichtlich der Docetaxel-Gabe deutlich höher ist. Zusammenfassend bestätigt sich die in der Studie IMPACT angedeutete Benachteiligung hinsichtlich Zeitpunkt und Häufigkeit zumindest in der Studie D9901 nicht. Insgesamt lässt sich über die 3 Studien hinweg nicht sicher ausschließen, dass eine systematische Verzerrung hinsichtlich des Gesamtüberlebens zugunsten der Patienten des Sipuleucel-T-Arms aufgrund der erstmaligen Gabe von Docetaxel bestand.

Die Sensitivitätsanalysen, in denen (1) Patienten bei der erstmaligen Gabe von Docetaxel zensiert wurden sowie (2) die Docetaxel-Gabe als zeitabhängige Kovariable im Cox-Regressionsmodell ergänzt wurde (vgl. Tabelle 2), zeigen bezogen auf den Behandlungseffekt beide ähnliche Ergebnisse im Vergleich zur ursprünglich geplanten Primäranalyse. Zwar deuten die Ergebnisse nicht darauf hin, dass die Gabe von Docetaxel einen Einfluss auf den Effekt der Sipuleucel-T-Behandlung hat, aber ein solcher Einfluss kann damit auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Entscheidung für die erstmalige Docetaxel-Gabe wird vom Arzt individuell aufgrund des jeweiligen Zustands eines Patienten entschieden und ist damit nicht zufällig. Daraus resultiert eine informative Zensierung der Patienten bzw. ein von weiteren unbekanntem Faktoren beeinflusster Zeitpunkt des Behandlungswechsels, die die

Effektschätzer von randomisierter Behandlung und der Folgebehandlung bedeutsam verzerren können (vgl. z. B. [7,8]). Diese Unsicherheit bei der Bewertung der Ergebnisse gilt entsprechend für die weiteren Sensitivitätsanalysen des pU, in denen neben der Gabe von Docetaxel auch eine Wechselwirkung von Sipuleucel-T und Docetaxel oder Docetaxel allein als zeitabhängige Faktoren im Modell berücksichtigt werden. Darüber hinaus können die Sensitivitätsanalysen nur einen Teil der Unsicherheiten adressieren. Sofern einem Teil der Patienten aufgrund des möglichen Behandlungswechsels in den Studien Docetaxel vorenthalten wurde, ist dies durch die Sensitivitätsanalysen nicht berücksichtigt. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind daher aufgrund des Studiendesigns und der jeweiligen Modellannahmen nicht geeignet, den Einfluss von Docetaxel oder den Behandlungseffekt durch Sipuleucel-T zweifelsfrei zu beurteilen.

Im Zusammenhang mit diesen Analysen präsentiert der pU die Kaplan-Meier-Kurven für die Überlebenszeit aller Patienten, wobei er die Verläufe ohne Zensierung zum Zeitpunkt der erstmaligen Docetaxel-Gabe denen mit Zensierung gegenüberstellt (Abbildung 2 und Abbildung 3). Für die Studie IMPACT (Abbildung 2) sind die Verläufe in den jeweiligen Behandlungsgruppen bis zum Zeitpunkt der medianen Überlebenszeit nahezu identisch und auch im weiteren Verlauf im Wesentlichen vergleichbar. Für die gemeinsame Betrachtung aller Studien (Abbildung 3) sind die Kurven ebenfalls im Wesentlichen ähnlich. Grundsätzlich ist dieses Bild unter der Annahme, dass Sipuleucel-T keinen Effekt auf das Gesamtüberleben hat, vorstellbar, denn auch hier ist zu beachten, dass die Zensierung mit Beginn der Docetaxel-Gabe nicht zufällig erfolgt. Es ist denkbar, dass vornehmlich die Patienten mit schlechterer Prognose in den Studien Docetaxel erhalten hätten und diese vom Docetaxel profitiert hätten. Somit ist auch diese Sensitivitätsanalyse für sich genommen nicht hinreichend, die bestehende Unsicherheit auszuräumen.

Im Gegensatz zu den oben bewerteten Sensitivitätsanalysen, in denen ein möglicher Effekt durch die Gabe von Docetaxel geschätzt wird, untersucht der pU in weiteren Sensitivitätsanalysen (vgl. Tabelle 3) für die Studie IMPACT, welchen Einfluss verschiedene als bekannt und fest angenommene Effekte von Docetaxel mit Überlebensvorteil auf den Effektschätzer des Behandlungseffekts durch Sipuleucel-T haben. Exemplarisch werden dabei Hazard Ratios von 0,1 (= sehr starker Überlebensvorteil von Docetaxel) bis hin zu 1 (= kein Effekt von Docetaxel) betrachtet. Die Resultate zeigen, dass selbst bei Annahme eines starken Docetaxel-Effekts von $HR = 0,4$ der Behandlungseffekt von Sipuleucel-T noch statistisch signifikant ist. Die Annahme eines noch stärkeren Effekts von Docetaxel wäre notwendig, sodass ein Behandlungseffekt durch Sipuleucel-T nicht mehr nachweisbar wäre. Da von einem derart starken Effekt von Docetaxel nicht auszugehen ist [3,4], deuten diese Analysen darauf hin, dass der in der Studie IMPACT beobachtete Behandlungseffekt tatsächlich nicht (allein) durch die Gabe von Docetaxel erklärt werden kann. Allerdings enthalten auch hier die verwendeten Modelle zeitabhängige Kovariablen, weshalb die Ergebnisse aus den oben genannten Gründen verzerrt sein können. Darüber hinaus hat der pU eine entsprechende Analyse unter Einschluss aller drei Studien nicht vorgelegt.

Die der FDA vorgelegte Sensitivitätsanalyse (vgl. Abbildung 4) zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der jeweiligen Behandlungsgruppen getrennt für die Patientengruppen mit und ohne Docetaxel-Gabe. Hier zeigen sich bei Patienten, die im Studienverlauf Docetaxel erhalten haben, keine wesentlichen Unterschiede im Kurvenverlauf zwischen den Behandlungsgruppen, hingegen deutlich verschiedene Verläufe für die Patienten ohne Docetaxel-Gabe. Für die Patienten ohne Docetaxel-Gabe liegen die Kurven außerdem durchgehend unterhalb von denen der übrigen Patienten, weisen also auf ein deutlich erhöhtes Sterberisiko hin. Da die Docetaxel-Gabe nicht randomisiert erfolgte, kann der Unterschied jedoch nicht kausal darauf zurückgeführt werden. Unter der Hypothese, dass es keinen Sipuleucel-Effekt gibt, könnte der beobachtete Unterschied der Kaplan-Meier-Kurven der Patienten ohne Docetaxel-Gabe nur durch einen weiteren Faktor, möglicherweise prognostische Faktoren, erklärt werden, die auch gleichzeitig mit der Gabe von Docetaxel zusammenhängen.

Die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen zeigen insgesamt ein im Vergleich zur Primäranalyse konsistentes Bild. In der Gesamtschau der Analysen, insbesondere aufgrund der Analyse unter Annahme eines festen Effekts von Docetaxel, wird daher nicht davon ausgegangen, dass der in den Studien beobachtete Effekt allein durch eine unterschiedliche Gabe von Docetaxel zu erklären ist. Somit ist auch nicht davon auszugehen, dass kein Effekt auf das Gesamtüberleben durch Sipuleucel-T im Vergleich zur Scheinbehandlung besteht. Dennoch sind die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen Szenarien nach wie vor mit einer Unsicherheit behaftet, und für einen Teil dieser Analysen sind plausible Szenarien denkbar, die unter Annahme der Nullhypothese zu erklären wären. Wie oben beschrieben, können diese Analysen nicht alle durch das Design der Studien entstehenden Unsicherheiten aufgrund des erlaubten Behandlungswechsels von der Kontroll- auf die Prüfindervention adressieren. Die in den Sensitivitätsanalysen verwendeten statistischen Modelle beruhen auf vermutlich nicht erfüllten Annahmen, somit besteht weiterhin ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Studie D9901 zeigen die verfügbaren Angaben zwar keine Begünstigung der Sipuleucel-T-Behandlungsarme durch eine Docetaxel-Begleitmedikation, bei der Studie D9902A besteht hier wegen fehlender Angaben zur Docetaxel-Gabe einiger Patienten eine Unsicherheit bei der Interpretation der Ergebnisse. Darüber hinaus fehlen einige Sensitivitätsanalysen, insbesondere diejenigen für die Annahme fester Docetaxel-Effekte und die zu möglichen Unterschieden bei den Verläufen von Patienten mit bzw. ohne Docetaxel-Gabe. Weiterhin ist, auch unter der Annahme, dass Sipuleucel-T einen Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben hat, nicht auszuschließen, dass die Patienten in den Kontrollgruppen der 3 Studien benachteiligt wurden, weil sie nach Behandlungswechsel eine abgewandelte Form des Sipuleucel-T erhalten haben. Insgesamt ist festzuhalten, dass die Unsicherheiten vermeidbar gewesen wären, wenn im Design der Studien nicht ein Wechsel von der Kontroll- auf die (abgewandelte) Prüfindervention möglich gewesen wäre.

Zusammenfassend ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials in den 3 Studien ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen hinsichtlich des Gesamtüberlebens.

2.4 Ableitung des Zusatznutzens

Wie in Abschnitt 2.3 begründet, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Weil für die Effektschätzer aller Studien ein Einfluss durch Begleitbehandlungen nicht sicher auszuschließen ist, kann das Ausmaß des Effekts nicht abschließend bewertet werden und ist damit nicht quantifizierbar. Die im vorliegenden Addendum diskutierten Auswertungen ändern somit die Aussage der Dossierbewertung A14-38.

Im Folgenden wird auf Basis der in Abschnitt 2.4 der Dossierbewertung A14-38 präsentierten Datenlage unter Berücksichtigung der im vorliegenden Addendum geänderten Einschätzung zu den Ergebnissen zum Gesamtüberleben die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dargestellt.

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (Mortalität: Gesamtüberleben)	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Kopfschmerz)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Schüttelfrost)
	Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Fieber)

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse verbleiben für Sipuleucel-T in der Gesamtschau auf Endpunktebene positive und negative Effekte.

Der positive Effekt besteht aus einem Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beim Gesamtüberleben. Die negativen Effekte bestehen jeweils aus einem Hinweis auf einen größeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich (Kopfschmerz, Schüttelfrost), und einem Hinweis auf einen größeren Schaden, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist (Fieber).

Die den negativen Effekten zugrunde liegenden Ereignisse waren insgesamt von geringer Schwere und traten im weitaus überwiegenden Teil nur unmittelbar nach der Gabe von

Sipuleucel-T auf. Sie führen in der Gesamtabwägung nicht zu einer Herabstufung des positiven Effekts im Gesamtüberleben von Sipuleucel-T.

Zusammenfassend gibt es damit einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Sipuleucel-T – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls <ul style="list-style-type: none"> ▪ die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation. 	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sipuleucel-T: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-38 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 269). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-38_Sipuleucel-T_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Dendreon. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 269: Sipuleucel-T; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-38. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/143/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. 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.
4. Kawalec P, Paszulewicz A, Holko P, Pilc A. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2012; 8(5): 767-775.
5. Simes J, Voysey M, O'Connell R, Glasziou P, Best JD, Scott R et al. A novel method to adjust efficacy estimates for uptake of other active treatments in long-term clinical trials. *PLoS One* 2010; 5(1): e8580.
6. Food and Drug Administration. Provenge (sipuleucel-T, APC8015): statistical review and evaluation [online]. [Zugriff: 25.02.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM214543.pdf>.
7. Latimer NR, Abrams KR, Lambert PC, Crowther MJ, Wailoo AJ, Morden JP et al. Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomized controlled trials: an economic evaluation context; methods, limitations, and recommendations. *Med Decis Making* 2014; 34(3): 387-402.
8. Watkins C, Huang X, Latimer N, Tang Y, Wright EJ. Adjusting overall survival for treatment switches: commonly used methods and practical application. *Pharm Stat* 2013; 12(6): 348-357.