

Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC)

Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschuss für das Medikament Apalutamid, Handelsname: Erleada®

Für die Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. Die 2019 auf dem ASCO Kongress erstmals vorgestellten Daten der TITAN-Studie zeigen, dass die zusätzliche medikamentöse Therapie mit Apalutamid in Kombination mit einer ADT das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben signifikant verlängert.

Am 29. Januar 2020 hat Apalutamid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).“

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) führt seit dem 1. Januar 2011 bei allen neu zugelassenen Arzneimitteln eine Nutzenbewertung entsprechend des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes (AMNOG) gemäß § 35a SGB V durch. Der G-BA hat hierfür das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Dossiers beauftragt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 20. August 2020 im Rahmen seiner Nutzenbewertung für den Einsatz von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) im metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) entgegen der Empfehlung des IQWiG keinen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vergeben.

Mit der TITAN Studie liegt die Evidenz einer verblindeten, randomisierten Phase-3 Studie für eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Apalutamid + ADT gegenüber einer alleinigen ADT vor (HR 0,67; 95% CI, 0,51 to 0,89; P = 0.005).¹

Zum Zeitpunkt der Planung der TITAN-Studie wurde vom G-BA in dieser Indikation die alleinige ADT als zweckmäßigen Vergleichstherapie festgelegt.

Der medizinischen Entwicklung Rechnung tragend, hat der G-BA jedoch Ende 2018 im Bereich des mHSPC die zweckmäßige Vergleichstherapie neu definiert:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko- metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

Um der neu definierten ZVT Rechnung zu tragen, wurde im Bewertungsverfahren vom Hersteller ergänzend ein indirekter Vergleich von Apalutamid gegen Docetaxel über den Brückenkompator ADT vorgelegt. Als Grundlage dienten dazu neben der TITAN-Studie (Apalutamid gegenüber ADT) die Arme A

(ADT) und C (Docetaxel) der STAMPEDE-Studie mit einem vergleichbaren Patientenkollektiv. Ein solcher adjustierter indirekter Vergleich ist eine vom IQWiG akzeptierte statistische Methode für den Fall, dass keine Daten für einen direkten Vergleich vorliegen.

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigten für Apalutamid im Vergleich zu Docetaxel einen positiven Effekt beim Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (SUE).

Dies führte auch in der Bewertung des IQWiGs zu Anerkennung eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber Docetaxel.²

In der öffentlichen G-BA Sitzung am 20.08.2020 sind die Kassenärztliche Bundesvereinigung, die Deutsche Krankenhausgesellschaft und die Patientenvertretung der Empfehlung des IQWiG zur Anerkennung eines Zusatznutzens gefolgt. Im abschließenden Votum zur Nutzenbewertung durch die stimmberechtigten G-BA Mitglieder wurde jedoch mit einer 6:7 Entscheidung „kein Zusatznutzen“ in der Indikation des mHSPC erteilt.

Der G-BA begründet seine Bewertung damit, dass die Erfassung der Nebenwirkungen unter Apalutamid im Rahmen des indirekten Vergleichs nur auf die Dauer der Docetaxel-Therapie beschränkt war und damit für die Herleitung eines Zusatznutzen unzureichend ist.

Bewertung und Einordnung

Die Nicht-Anerkennung eines Zusatznutzens und die Begründung dieser Entscheidung durch den GBA spiegelt nicht den klinischen Nutzen des Wirkstoffs Apalutamid wieder.

Neben der Verlängerung der Überlebenszeit in der Therapie des mHSPC ist eine gute Verträglichkeit der Therapie maßgeblich. Die Aufrechterhaltung einer von der Therapie unbeeinflussten Lebensweise durch ein geringes Auftreten von belastenden unerwünschten oder lebensbedrohlichen Ereignissen stellt ein wichtiges Ziel in der Therapie des mHSPC dar.

Neben der Zulassungsstudie TITAN, die einen signifikanten Vorteil gegenüber einer alleinigen ADT zeigen konnte (HR 0.67; 95% CI, 0.51 to 0.89; P = 0.005), liegen mit dem indirekten Vergleich von Apalutamid und Docetaxel auch Daten vor, die einen Vorteil (HR 0,1; p<0,001; 95% CI, 0.06 to 0.17] von Apalutamid im Bereich der schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigen.

Diese potentiellen Vorteile von Apalutamid gegenüber Docetaxel bei lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wurden dabei aber mit Verweis auf die Dauer der Beobachtungszeit nicht anerkannt.

Der Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses hat keinen Einfluss auf die Zulassung im Anwendungsgebiet des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms sowie im Bereich des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (high-risk), das Medikament Apalutamid gehört in beiden Anwendungsgebieten zum Leistungskatalog der GKV.

Der Einsatz von Apalutamid ist deshalb grundsätzlich immer möglich, wenn das Präparat medizinisch nach den Kriterien der Zulassung indiziert ist.

1 Chi KN et al. N Engl J Med 2019; 381:13-24].

2 IQWiG Bewertung vom 28.05.2020; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf