



## **Sipuleucel-T**

Beschluss vom: 19. März 2015  
In Kraft getreten am: 19. März 2015  
BAnz AT 20.04.2015 B3

gültig bis: 01.04.2018

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Sipuleucel-T (Provenge®) ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasiertem (nicht viszerale), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Provenge® (Sipuleucel-T) zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasiertem (nicht viszerale), kastrationsresistentem Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist:

das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

oder gegebenenfalls

die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse (Zeitanalysen) nach Endpunkten:

	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
IMPACT	341	25,8 [22,8; 27,7] <sup>c</sup>	171	21,7 [17,7; 23,8] <sup>c</sup>	Entfällt <sup>d</sup>	
D9901	82	25,9 [20,0; 32,4] <sup>c</sup>	45	21,4 [12,3; 25,8] <sup>c</sup>		
D9902A	65	19,0 [13,6; 31,9] <sup>c</sup>	33	15,7 [12,8; 25,4] <sup>c</sup>		
<b>Morbidität</b>						
<b>Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen</b>						
IMPACT	135	4,3 [2,8; 5,5]	68	4,0 [2,5; 5,4]	0,80 [0,56; 1,15]	0,227
D9901	82	n. b. [6,3; n. b.]	45	5,5 [3,0; 11,9]	0,68 [0,37; 1,25]	0,210
D9902A	65	7,2 [2,7; 17,4]	33	7,8 [5,9; n. b.]	1,39 [0,65; 2,97]	0,390 <sup>a</sup>
Gesamt					0,84 [0,62; 1,15]	0,280 <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Wurde nicht untersucht						
ADT: Androgenentzugstherapie; HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus  a: geringfügig widersprüchliche Angaben zum Studienbericht b: IQWiG-Berechnung aus Meta-Analyse [siehe IQWiG-Nutzenbewertung A14-38] c: Zahlen aus dem Dossier übernommen d: Hazard ratio und p-Werte werden an dieser Stelle nicht aufgeführt aufgrund der bestehenden Unsicherheiten zur Aussagekraft. Die Erläuterungen zu methodischen Mängeln bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben mit den vorgelegten Sensitivitätsanalysen finden sich in den Tragenden Gründen.						

Studienergebnisse (Nebenwirkungen) nach Endpunkten:

	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>unerwünschte Ereignisse (UE)</b>						
IMPACT	338	334 (98,8)	168	162 (96,4)	Entfällt <sup>f</sup>	
D9901	82	82 (100,0)	45	44 (97,8)		
D9902A	65	63 (96,9)	31	29 (93,5)		
<b>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>						
IMPACT	338	82 (24,3)	168	40 (23,8)	1,02 [0,73; 1,42]	> 0,999
D9901	82	22 (26,8)	45	8 (17,8)	1,51 [0,73; 3,11]	0,282
D9902A	65	13 (20,0)	31	9 (29,0)	0,69 [0,33; 1,44]	0,436
Gesamt					1,02 [0,75; 1,39]	0,895 <sup>a</sup>
<b>Abbruch wegen UE</b>						
IMPACT	338	5 (1,5)	168	1 (0,6)	2,49 [0,29; 21,10]	0,447 <sup>b</sup>
D9901		k.A.		k.A.	k.A.	
D9902A		k.A.		k.A.	k.A.	
Gesamt					k.A.	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
IMPACT	338	107 (31,7)	168	59 (35,1)	0,9 [0,7; 1,17] <sup>c</sup>	k.A.
D9901	82	27 (32,9)	45	12 (26,7)	1,23 [0,70; 2,19]	0,548
D9902A	65	21 (32,3)	31	9 (29,0)	1,11 [0,58; 2,14]	0,817
Gesamt					0,97 [0,77; 1,22]	0,773 <sup>a</sup>
<b>Fieber</b>						
IMPACT	338	99 (29,3)	168	23 (13,7)	2,14 [1,41; 3,24] <sup>c</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
D9901 <sup>d</sup>	82	28 (34,1)	45	2 (4,4)	7,68 [1,92; 30,77] <sup>c</sup>	<0,001
D9902A <sup>d</sup>	65	19 (29,2)	31	3 (9,7)	3,02 [0,97; 9,44] <sup>e</sup>	0,035
Gesamt	Heterogenität <sup>a</sup> : Q = 3,29; df = 2; p = 0,193; I <sup>2</sup> = 39,1 %					
<b>Kopfschmerz</b>						
IMPACT	338	54 (16,0)	168	8 (4,8)	3,36 [1,63; 6,89] <sup>c</sup>	k.A.
D9901	82	14 (17,1)	45	2 (4,4)	3,84	0,050

	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
					[0,91;6,15] <sup>c</sup>	
D9902A	65	14 (21,5)	31	3 (9,7)	2,23 [0,69; 7,18] <sup>c</sup>	k.A.
Gesamt					3,12 <sup>a</sup> [1,77; 5,47]	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Schüttelfrost</b>						
IMPACT	338	183 (54,1)	168	21 (12,5)	4,33 [2,87; 6,54] <sup>c</sup>	k.A.
D9901	82	51 (62,2)	45	4 (8,9)	7,00 [2,70; 18,10] <sup>c</sup>	< 0,001
D9902A	65	34 (52,3)	31	2 (6,5)	8,11 [2,08; 31,60] <sup>c</sup>	< 0,001
Gesamt					4,86 <sup>a</sup> [3,38; 7,00];	< 0,001 <sup>a</sup>
<p>Verwendete Abkürzungen: ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k.A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: IQWiG-Berechnung aus Meta-Analyse  b: IQWiG-Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)  c: IQWiG-Berechnung, asymptotisch  d: Im Dossier wird dieser Endpunkt als „Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich), klassifiziert nach Version 2.0 des NCI CTCAE“ operationalisiert. Die dort dargestellten Daten entsprechen den Angaben aus dem Studienbericht zu Patienten mit einem UE des Schweregrades 3–5.  e: IQWiG-Berechnung, asymptotisch; Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  f: Die Gesamtrate der UE wird nicht in die Bewertung eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.</p>						

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Ca. 11 690 bis 24 480 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Provenge® (Wirkstoff: Sipuleucel-T) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Januar 2015):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sipuleucel-T soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen. Die Therapie mit Sipuleucel-T sieht eine Leukapherese vor.

Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebensgeräte jederzeit zur Verfügung stehen.

Die Anwendung darf nur in geprüften Leukapheresezentren durchgeführt werden, in denen das medizinische Fachpersonal in der Anwendung von Sipuleucel-T geschult wurde.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sipuleucel-T	3 Infusionen, jeweils im Abstand von 2 Wochen	3	1	3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Abirateronacetat	1 x 1000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	10 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Androgen-deprivation LHRH-Agonisten (Leuprolin, Buserelin, Goserelin, Histrelin, Triptorelin) GnRH-Antagonist (Degarelix)	Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
Nicht-steroidale Antiandrogene (Bicalutamid/Flutamid)	(1 x 50 mg bzw. 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sipuleucel-T	50 x 10 <sup>6</sup> autologe CD54 <sup>+</sup> -Zellen	250 ml Ringer-Lactat-Lösung	3 Infusionsbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abirateronacetat	250 mg	120	1460 Tabletten
Prednisolon	10 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
LHRH-Agonisten	3,6 bis 41,7 mg	1 bis 3 Anwendungen	1 bis 12 Anwendungen
GnRH-Antagonist	80 mg monatlich	1 bis 3 Anwendungen	12 Anwendungen
Nicht-steroidale Antiandrogene	50 oder 250 mg	84 oder 90 Tabletten	365 oder 1 095 Tabletten

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sipuleucel-T	30 652,63 €	26 650,86 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 4000 € <sup>25</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abirateronacetat	4102,13 € <sup>4</sup>	4 100,36 € [1,77 €]
Prednisolon	17,48 €	15,20 € [1,77 €; 0,51€]
LHRH- Agonisten	547,46 – 1557,42 €	515,99 – 1469,98 € [1,77 €; 29,70 – 85,67€]
GnRH-Antagonist	545,78€	514,40 € [1,77 €; 29,61 € <sup>2</sup> ]
Nicht-steroidale Antiandrogene	37,33 <sup>3</sup> ; 167,30€ <sup>3</sup>	33,48; 153,17 € [1,77 €; 2,08 <sup>2</sup> ; 2,36 <sup>2</sup> ]

Stand Lauer-Steuer: 1. März 2015

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>3</sup> Festbetrag

<sup>4</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

<sup>5</sup> Die Ausweisung eines Abschlags nach § 130a Abs. 3b SGB V in den Verzeichnisdiensten ist nicht plausibel, da es sich um ein patentgeschütztes Arzneimittel handelt.

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sipuleucel-T	79 952,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Abirateronacetat	49 887,71 €
Prednisolon	55,48 €
LHRH-Agonisten	1469,98 – 2063,96 €
GnRH-Antagonist	2057,60 €
Nicht-steroidale Antiandrogene	436,44 - 621,19 €