

# **Klinische Wirksamkeit, Sicherheit, Nutzen-Schaden-Verhältnis und gesundheitsökonomische Merkmale von Behandlungen für neu diagnostizierten, metastasierten, hormonsensitiven Prostatakrebs**



## **Bericht des Expertenrates des Swiss Medical Board**

### **Zusammenfassung**

Dezember 2021

Impressum  
Swiss Medical Board  
Haus der Akademien  
Laupenstrasse 7  
3001 Bern

Geschäftsstelle  
Susanna Marti Calmell  
Telefon +41 76 515 0220

[info@swissmedicalboard.ch](mailto:info@swissmedicalboard.ch)  
[www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)

## Zusammenfassung

Prostatakrebs, die häufigste Krebserkrankung bei Männern, entwickelt sich relativ langsam, vor allem wenn er früh erkannt und behandelt wird. Dessen Sterblichkeitsrate im Vergleich zu anderen Krebsarten ist dennoch hoch. Prostatakrebs reagiert in der Regel auf eine Hormonbehandlung. Sofern keine Heilung durch eine lokale Therapie erreicht wird, ist die Androgenentzugstherapie (engl. «androgen deprivation therapy», ADT) die Standardbehandlung. Ein metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) kann neu oder nach einer vorherigen lokalen Therapie auftreten. Für mHSPC sind mehrere innovative Therapieoptionen bereits verfügbar, darunter die systemische Chemotherapie (Docetaxel), nichtsteroidale Antiandrogentherapien der zweiten Generation (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) und eine Strahlentherapie, die zusätzlich zur ADT eingesetzt werden kann. Die optimale Behandlungsstrategie ist jedoch bis anhin unklar.

Das Swiss Medical Board bewertete, i) ob diese neue systemische Chemotherapie oder eine Bestrahlung, zusätzlich zur ADT-Behandlung bei Männern mit neu diagnostiziertem mHSPC, mit besseren patientenrelevanten Ergebnissen verbunden und kosteneffektiv ist, und ii) ob eine der neuen therapeutischen Strategien einer anderen überlegen ist. Die Bewertung erfolgte auf der Grundlage von Standardmethoden der evidenzbasierten Medizin und Gesundheitsökonomie. Auf der Grundlage dieser Bewertung wurde der vorliegende Bericht mit Hilfe des Evidence-to-Decision (EtD)-Ansatzes verfasst.

Mit einer Netzwerk-Metaanalyse von acht randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) wurde die Wirksamkeit der neuen systemischen Therapien zusätzlich zur ADT im Vergleich zur ADT allein und untereinander beurteilt. Analog wurde in einer paarweise Metaanalyse die Wirksamkeit der Strahlentherapie + ADT im Vergleich zur ADT allein bewertet. Es zeigte sich bei der klinischen Wirksamkeit, dass alle systemischen Therapien das Überleben verbessern. Der Überlebensvorteil von ADT + Strahlentherapie beschränkte sich dagegen auf Patienten mit *de novo* mHSPC und geringer Tumormasse. Obwohl sich die systemischen Therapien untereinander statistisch in ihrer Wirksamkeit nicht signifikant unterscheiden, weisen die neuen Hormonbehandlungen tendenziell eine höhere Überlebensrate und einen statistisch signifikant positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben gegenüber ADT + Docetaxel auf. Die Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) deuten im Vergleich zu ADT auf einen Nutzen für ADT + Abirateron hin und einen J-förmigen Verlauf der HRQoL (kurzfristiger Rückgang, langfristige Erhöhung) für ADT + Docetaxel. Für ADT + Enzalutamid oder ADT + Apalutamid wurde kein einheitlicher Unterschied in der HRQoL gegenüber der Monotherapie ADT festgestellt. Insgesamt lässt sich bei ADT + Docetaxel im Vergleich zu ADT in der initialen Behandlungsphase ein statistisch signifikanter Anstieg von unerwünschten Nebenwirkungen jeglichen Grades beobachten. Die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen war bei den anderen Therapien ähnlich, wenn auch mit einer gewissen Variabilität im Zeitverlauf.

Der Expertenrat kam zum Schluss, dass die erwünschten therapeutischen Wirkungen moderat und die Unterschiede bei den unerwünschten Nebenwirkungen unterschiedlich sind. Der Grad der Evidenz wird als mäßig eingestuft, da die Qualität der Evidenz in den einzelnen Studien variiert. Die Gründe hierfür liegen in der unterschiedlichen Anzahl der Probanden, der Dauer der Nachbeobachtung und in der Variabilität der Kontrollgruppenvergleiche. Die Angaben zur HRQoL

und zu unerwünschten Nebenwirkungen sind in den Studien uneinheitlich und für einige Therapien nicht verfügbar. Der Bewertungsausschuss kam zum Schluss, dass das Verhältnis zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen die ADT ergänzenden Therapien begünstigt, wenn auch dieses Verhältnis bei den einzelnen Therapien unterschiedlich ausfällt.

Die gesundheitsökonomische Analyse umfasste eine systematische Übersichtsarbeit, eine de-novo-Kostenanalyse für die Schweiz und eine Analyse der Auswirkungen auf das Budget der Schweizer Kostenträger. Trotz großer Unterschiede in den Ergebnissen einzelnen Studien ergibt sich insgesamt, dass ADT + Docetaxel im Vergleich zu ADT kosteneffektiv ist und diese Strategie die anderen systemischen Therapien dominiert. Der Bewertungsausschuss stellte fest, dass die Kosteneffizienz der systemischen Strategien unterschiedlich ist und dass die Auswirkungen auf das Budget gering ausfielen, wenn alle Patienten Docetaxel + ADT erhielten, und groß wären, falls alle Patienten eine neue Hormontherapie + ADT erhielten.

Die verschiedenen Interessengruppen messen den zusätzlichen systemischen Therapien oder der Strahlentherapie zur ADT einen sehr unterschiedlichen Stellenwert bei. In Bezug auf die gesundheitliche Chancengleichheit hat der Expertenrate keine größeren Bedenken. Er erachtete die Anwendung der neueren systemischen Therapien wie auch der Strahlentherapie in der Schweiz als akzeptabel und machbar. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten sprach der Expertenrat eine bedingte Empfehlung für die zusätzliche Anwendung neuartiger systemischer Therapien sowie einer Strahlentherapie bei Männern mit neu diagnostiziertem mHSPC aus, die zuvor keine systemische Therapie erhielten.

**Zusammenfassung der Bewertungen:**

	<b>Beurteilungsniveau</b>	<b>Kommentar</b>
<b>Erwünschte Therapiewirksamkeit</b>	Mäßig	Gewisse Unterschiede in der Wirksamkeit bei geringem Krankheitsvolumen, vorheriger lokaler Therapie, <i>de novo</i> -Untergruppen, progressionsfreiem Überleben und HRQoL
<b>Unerwünschte Nebenwirkungen</b>	Variabel	Grad und Dauer der unerwünschten Nebenwirkungen sind von Therapie zu Therapie unterschiedlich
<b>Gewissheit der Beweise</b>	Mäßig	GRADE-Bewertung variiert zwischen Studien/Therapien
<b>Werte der Stakeholder</b>	Möglicherweise grosse Variabilität	Keine Daten
<b>Balance zwischen erwünschten und unerwünschten Effekten</b>	Begünstigt die Therapie	Die Nettobilanz ist von Therapie zu Therapie unterschiedlich
<b>Erforderliche Ressourcen</b>	Klein für Docetaxel, groß für neue Hormontherapien	
<b>Gewissheit über den Nachweis der erforderlichen Ressourcen</b>	Hoch	
<b>Kosteneffizienz</b>	Variiert	Docetaxel ist kosteneffizient. Neue Hormontherapien werden beim derzeitigen Preisniveau von Docetaxel dominiert
<b>Eigenkapital</b>	Wahrscheinlich keine Auswirkungen	Keine Daten
<b>Akzeptanz</b>	Annehmbar	In der Praxis bereits verwendet
<b>Durchführbarkeit</b>	Durchführbar	In der Praxis bereits verwendet
<b>EMPFEHLUNG</b>	Bedingte Empfehlung zugunsten von neuen Therapien zusätzlich zur ADT	Einige Therapien haben in bestimmten Untergruppen überlegene klinische Wirkungen, eine Therapie (Docetaxel) ist bei den derzeitigen Preisen deutlich

		kosteneffizienter, geht aber mit mehr unerwünschten Ereignissen und nicht signifikant schlechteren Ergebnissen insgesamt einher
--	--	---

### 3 ABKÜRZUNGEN

ADT	Androgenentzugstherapie
AE	Nachteilige Wirkung
CBA	Kosten-Nutzen-Analyse
BFI – SF	Kurzinventar zur Müdigkeit – Kurzform
BHA	Nutzen-Schaden-Bewertung
BIA	Analyse der Auswirkungen auf den Haushalt
bPFS	biochemisches PFS: Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit bei biochemischen Markern
BPI	Kurzes Schmerz-Inventar
CEAC	Kosten-Wirksamkeits-Akzeptanz-Kurve
ZENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHEERS	Konsolidierte Berichtsstandards für die gesundheitsökonomische Evaluation
CHF	Schweizer Franken
CI	Konfidenzintervall
CHOP	Schweizerische Klassifikation der Operationen
CRPC	Kastrationsresistenter Prostatakrebs
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosenbezogene Gruppe
EBRT	Externe Bestrahlungstherapie
ECOG	Östliche Kooperative Onkologie-Gruppe
z.B..	exempli gratia (lat., = zum Beispiel)
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimension 5-Stufen-Fragebogen
FFS	Störungsfreies Überleben
GRADE	Benotung von Empfehlungen Bewertung, Entwicklung und Evaluierung
BIP	Bruttoinlandsprodukt
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HTA	Gesundheitstechnologie-Bewertung
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten
ICER	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis
d.h.	id est (lat., = das ist)
IPD	Individuelle Patientendaten
IQR	Interquartilsbereich
IRR	Verhältnis der Inzidenzraten
ISPOR	Internationale Gesellschaft für Pharmakoökonomie und Outcomes Research
ITT	Absicht zur Behandlung
i.v.	Intravenös
KM	Kaplan-Meier
KVG	Schweizerisches Krankenversicherungsgesetz (KVG)
LCL	Untere Konfidenzgrenze
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon

LSMD	Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz
Lys	Lebensjahre
mCRPC	Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
MD	Mittlere Differenz
mHSPC	Metastasierender hormonsensitiver Prostatakrebs
MID	Minimaler wichtiger Unterschied
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
nsAA	Nicht-steroidale Anti-Androgene
OS	Gesamtüberleben
PD	Fortschreitende Krankheit
PFS	Fortschrittsfreies Überleben
bPFS	Biochemisches progressionsfreies Überleben
cPFS	Klinisches progressionsfreies Überleben
rPFS	Röntgenologische progressionsfreie Überlebensrate
PH	Proportionale Gefährdung
PICO	Bevölkerung, Intervention, Vergleichsgruppe, Ergebnis
p.o.	per os (mündlich eingenommen)
PRISMA	Bevorzugte Berichtspunkte für systematische Übersichten und Meta-Analysen
PROSPERO	Internationales prospektives Register für systematische Überprüfungen
QALY	Qualitätsangepasstes Lebensjahr
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
RR	Risikoverhältnis
RT	Strahlentherapie
sc.	Subkutan
SD	Standardabweichung
BAG	Bundesamt für Gesundheit (BAG)
SF-36	Short-Form-36 Fragebogen
SHS	Schweizer Spitalstatistik
BFS	Schweizerisches Bundesamt für Statistik
SwissDRG	Schweizerische diagnosebezogene Gruppe
UCL	Obere Konfidenzgrenze
UK	Vereinigtes Königreich
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
USD	US Dollar
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Gegen
WTP	Bereitschaft zu zahlen