

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abirateronacetat (Zytiga®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 13.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Wirksamkeit (Studien LATITUDE und STAMPEDE)	13
Tabelle 1-9: Ergebnisse Verträglichkeit (Studie LATITUDE)	15
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA-P-ADT	Abirateron in Kombination mit Prednison (oder Prednisolon) und ADT
ADT	Androgenentzugstherapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTC	Common Terminology Criteria
CYP	Cytochrom P
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MID	Minimal important difference
PCS	Prostate cancer subscale
PRS	Pain related subscale
PWB	Physisches Wohlbefinden
TOI	Trail outcome index
SUE	Suspected unexpected event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
UE	Unerwünschte Ereignisse

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Ina Rudolph
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland
Telefon:	+49 2137 955 -871
Fax:	+49 2137 955 -931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH (örtlicher Vertreter)
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Abirateronacetat
Handelsname:	Zytiga®
ATC-Code:	L02BX03

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das Prostatakarzinom gilt als ein hormonabhängiger Tumor und bezieht seine Wachstumssignale maßgeblich über die Androgen-Rezeptor-Signalkaskade. Der größte Teil der im Körper zirkulierenden Androgene stammt aus den Hoden, daneben werden aber auch etwa 5% bis 10% der gesamten Androgene von der Nebennierenrinde sowie teilweise im Tumorgewebe selbst produziert.

Die herkömmliche Androgenentzugstherapie (Androgen Deprivation Therapy, kurz: ADT) vermag jedoch lediglich die Androgen-Produktion in den Hoden zu hemmen. Sie führt damit zwar zu einer deutlichen Reduktion der Androgen-Serumwerte um mehr als 90%. Im Prostatagewebe können allerdings nach wie vor relevante Konzentrationen von Androgenen nachgewiesen werden. Diese sind ausreichend, um die Androgen-Rezeptor-Signalkaskade zu aktivieren und so ein Androgen-vermitteltes Tumorstadium zu ermöglichen.

Abirateron¹ hemmt als selektiver Inhibitor des CYP-17 die Androgen-Biosynthese an allen drei Stellen im Körper - den Hoden, der Nebennierenrinde sowie dem Tumorgewebe selbst - und bewirkt damit eine breitere und tiefere Inhibierung der Androgen-Produktion. In der Folge kommt es zu einer maximalen Absenkung der Androgen-Konzentration im Zielgewebe der

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesem Nutzendossier vereinfacht von Abirateron gesprochen. Gemeint ist damit durchgängig Abirateronacetat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prostata um 91% – 99% und damit zu in etablierten labormedizinischen Messverfahren nicht mehr messbaren Serumtestosteronspiegeln. Das weitere Tumorwachstum und der Übergang ins Stadium der Kastrationsresistenz kann durch diese breitere und tiefere Androgendeprivation deutlich hinausgezögert werden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (<i>androgen deprivation therapy</i> , ADT) (siehe Abschnitt 5.1).	17.11.2017	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Zytiga [®] ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“	07. September 2011
„Zytiga [®] ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.“	20. Dezember 2012

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC	Konventionelle Androgendeprivation (ADT), gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid).
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 9.3.2017 wurde vom G-BA für das hier zu bewertende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie in Tabelle 1-7 beschrieben festgelegt (Vorgangsnummer 2017-B-008).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Abirateron mit Prednison (oder Prednisolon) und ADT (AA-P-ADT) bei der Behandlung erwachsener Männer mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zwei große internationale randomisierte, kontrollierte Studien – eine Zulassungsstudie von Janssen-Cilag (LATITUDE) sowie eine externe Studie (STAMPEDE) – haben unabhängig voneinander den Einsatz von Abirateron bei diesen Patienten untersucht und mit einer bemerkenswerten Konsistenz der Ergebnisse die Vorteile dieser Therapie aufgezeigt. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Einzelergebnisse sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien, was insgesamt zu einer hohen Aussagewahrscheinlichkeit der Ergebnisse führt. In Tabelle 1-8 und

Tabelle *1-9* werden die Ergebnisse der Meta-Analyse und der Studienergebnisse der Studie LATITUDE dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Wirksamkeit (Studien LATITUDE und STAMPEDE)

Endpunkt ⁽¹⁾	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer ⁽²⁾ [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität - Verlängerung des Gesamtüberlebens		
Zeit bis zum Tod	0,62 [0,53; 0,71] (META-ANALYSE)	
Morbidität – Verlängerung des (radiographisch) progressionsfreien Überlebens		
Zeit bis zur radiographischen Progression	0,45 [0,40; 0,51] (META-ANALYSE)	
Morbidität – Verringerung von skelettbezogenen Ereignissen		
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	0,70 [0,54; 0,92] (LATITUDE)	
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	0,45 [0,36; 0,58] (STAMPEDE)	
Morbidität – Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)		
Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch	0,71 [0,55; 0,90]; p=0,0051	
Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch	0,68 [0,52; 0,88]; p=0,0037	
Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF		
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)	MID (Punkte)	
	1	0,689 [0,582; 0,815]; p<0,0001
	2	0,631 [0,517; 0,770]; p<0,0001
	3	0,568 [0,444; 0,726]; p<0,0001
	4	0,487 [0,356; 0,667]; p<0,0001
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)	MID (Punkte)	
	1	0,731 [0,634; 0,842]; p<0,0001
	2	0,684 [0,581; 0,805]; p<0,0001
	3	0,647 [0,530; 0,790]; p<0,0001
	4	0,595 [0,461; 0,768]; p<0,0001
Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)	MID (Punkte)	
	1	0,703 [0,604; 0,817]; p<0,0001
	2	0,606 [0,510; 0,721]; p<0,0001
	3	0,546 [0,445; 0,670]; p<0,0001
	4	0,513 [0,403; 0,652]; p<0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ⁽¹⁾	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer ⁽²⁾ [95%-KI]; p-Wert	
Morbidität – Fatigue gemäß BFI		
Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI3)	0,652 [0,527; 0,805]; p<0,0001	
Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)	0,594 [0,470; 0,750]; p<0,0001	
Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)		
Zeit bis zur Verschlechterung	MID (Punkte)	
	7	0,811 [0,703; 0,935]; p=0,0038
	10	0,833 [0,719; 0,965]; p=0,0152
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		
Physisches Wohlbefinden (PWB) - Zeit bis zur Verschlechterung	MID (Punkte)	
	3	0,750 [0,648; 0,869]; p=0,0001
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) - Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,808 [0,701; 0,930]; p=0,0031
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,760 [0,659; 0,876]; p=0,0002
	3	0,723 [0,620; 0,842]; p<0,0001
Trial Outcome Index (TOI) - Zeit bis zur Verschlechterung	5	0,811 [0,705; 0,932]; p=0,0032 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	6	0,794 [0,688; 0,915]; p=0,0014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	9	0,734 [0,630; 0,854]; p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	6	0,844 [0,735; 0,970]; p=0,0170 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	10	0,853 [0,736; 0,989]; p=0,0347 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
(1) Dargestellt werden nur patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen		
(2) Hazard Ratio; wenn nicht näher spezifiziert, basieren die Ergebnisse auf der Studie LATITUDE		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse Verträglichkeit (Studie LATITUDE)

Endpunkt	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT Effektschätzer ⁽¹⁾ [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zu jeglichem UE	1,07 [0,95; 1,21]; p=0,2562
Zeit bis UE CTC Grad 3-4	1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0029
Zeit bis zu jeglichen SUE	0,85 [0,68; 1,07]; 0,1685
Zeit bis zu UE, die zu einem Therapieabbruch führen	0,91 [0,64; 1,28]; 0,5790
Zeit bis zu UE, die zum Tod führen	0,93 [0,53; 1,60]; 0,7803
(1) Hazard Ratio	

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko- mHSPC	Ja. Erheblich (Beleg)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von AA-P-ADT im Vergleich zu ADT sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich:

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben können die Ergebnisse aus den Studien LATITUDE und STAMPEDE in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Sowohl die Einzelstudienergebnisse als auch die Meta-Analyse zeigen dabei in bemerkenswerter Konsistenz eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Für die Nutzendimension Mortalität ergibt sich damit ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Morbidität

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Dauer bis zu skelettbezogenen Ereignissen, eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Progression, eine Verringerung schwerer Schmerzen und von Fatigue sowie ein Erhalt des Gesundheitszustandes. Insgesamt ergibt sich damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerer Symptome sowie einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich, im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des physischen Wohlbefindens (FACT-P) und der Schmerz-spezifischen Subskala (FACT-P), ein beträchtlicher Zusatznutzen. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala (FACT-P), dem Trial Outcome Index (FACT-P) und der Auswertung des gesamten Fragebogens (FACT-P) ergibt sich ein geringer Zusatznutzen. Zusammenfassend ergibt sich somit ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte schwerwiegende UE, UE die zum Tode führen und UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen keine Unterschiede zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT. Für den Endpunkt Zeit bis zu UE CTC-Grad 3-4 zeigt sich ein Nachteil für AA-P-ADT, welcher maßgeblich durch Grad 3 getrieben ist. Bei der Betrachtung einzelner UE auf PT-Ebene

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit CTC-Grad 3-4 ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für AA-P-ADT. Insgesamt resultiert hieraus für die Nutzenkategorie **Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Abirateron

In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

Für die **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich auf Basis der Endpunkte skelettbezogene Ereignisse, schwere Schmerzen, Fatigue und Gesundheitszustand insgesamt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerer Symptome sowie einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich auf Basis des Endpunktes FACT-P ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Nutzenkategorie Verträglichkeit** ergibt sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**. Zwar ist zu beachten, dass für den Endpunkt Zeit bis zu UE CTC-Grad 3-4 ein Nachteil für AA-P-ADT besteht, welcher maßgeblich durch Grad 3 getrieben ist. In SUE, Hospitalisierungen und UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen, zeigt sich kein Unterschied. Bei der Betrachtung einzelner UE auf PT-Ebene mit CTC-Grad 3-4 ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für AA-P-ADT. Auch sind auf PT-Ebene keine Unterschiede bei SUE, Hospitalisierungen oder Therapieabbrüchen zu verzeichnen.

In der Gesamtschau ergibt sich gemäß der AM-NutzenV ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abirateron, da gegenüber der gewählten zVT eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Die Therapie mit AA-P-ADT führt im Vergleich zur zVT zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und zu beträchtlichen Vorteilen bei schwerwiegenden Symptomen sowie einem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Zusatznutzen steht kein Schaden in der Nutzenkategorie Verträglichkeit gegenüber, der aufgrund seiner Art oder Konsequenz für den Patienten eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Abirateron ist indiziert zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Es handelt sich dabei um Prostatakarzinom-Patienten, die vergleichsweise spät diagnostiziert werden, deren Erkrankung bei Diagnose bereits weit fortgeschritten ist und bei denen sich bereits Fernmetastasen gebildet haben. Einige dieser Patienten gehören zudem zu einer kleinen Hochrisikogruppe mit einem besonders aggressiven Tumor. Fizazi et al. den Begriff „Hochrisiko“ beim mHSPC als das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei hochrelevanten prognostischen Faktoren definiert:

- ≥ 3 Läsionen im Knochenscan (Szintigramm)
- Vorhandensein von messbaren Viszeralmetastasen
- Gleason-Score ≥ 8

Die Prognose für diese Hochrisiko-Patienten ist äußerst ungünstig. So beträgt das mediane Gesamtüberleben unter einer konventionellen ADT-Therapie (trotz verfügbarer Folgetherapien im mCRPC) nur knapp 35 Monate. Neben der deutlich reduzierten Lebenserwartung birgt das neu diagnostizierte mHSPC auch ein hohes Risiko für krankheitsbedingte Beschwerden im weiteren Krankheitsverlauf, so bspw. skelettbezogene Komplikationen, Schmerzen und Fatigue - mit entsprechenden Folgen auch für die Lebensqualität der Patienten.

Es handelt sich bei der Zielpopulation also um eine eng umgrenzte Gruppe von besonders schwer erkrankten Menschen in einer nicht-kurativen Therapiesituation, bei denen die Erkrankung schnell voranschreitet und die in der Regel früh versterben. Sie benötigen deshalb dringend eine sofortige, effektive Behandlung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Wie beschrieben inhibiert die konventionelle ADT die Androgenproduktion im Körper nur unvollständig. Für die Patienten ist deshalb ein Fortschreiten (Progress) der Erkrankung nur eine Frage der Zeit und erfolgt bei Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC im Median nach bereits 15 Monaten. Die Hälfte dieser Patienten lebt nicht mehr länger als 35 Monate. Therapieoptionen für einen umfangreicheren Testosteronentzug standen bislang erst nach einem Progress, d.h. im mCRPC, zur Verfügung. Es bestand also eine große Behandlungslücke, die nun mit Abirateron geschlossen wird.

Die Überlegenheit eines tiefer reichenden Androgenentzuges gegenüber der konventionellen ADT wurde bereits in zwei späteren Therapielinien im mCRPC gezeigt und durch den G-BA in zwei positiven Nutzenbeschlüssen bestätigt. Hier hat Abirateron bereits heute einen hohen Stellenwert in der Versorgung. Mit der Indikationserweiterung ist es nun möglich, neu diagnostizierte Hochrisikopatienten frühzeitiger mit dieser hochwirksamen Hormontherapie zu behandeln. Dabei haben zwei große internationale randomisierte, kontrollierte Studien – eine Zulassungsstudie von Janssen-Cilag sowie eine externe Studie - unabhängig voneinander und mit bemerkenswerter Konsistenz der Ergebnisse die Vorteile dieser Therapie aufgezeigt.

Den Beitrag von Abirateron zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei diesen Patienten wird auch von der deutschen Fachgesellschaft DGU sowie der europäischen ESMO gesehen, die Abirateron im September bzw. Oktober 2017 als Empfehlung in die entsprechenden Leitlinien aufgenommen haben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neu diagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC	1.839 (1.484 – 2.194)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC	-	erheblich	1.839 (1.484 – 2.194)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Neu diagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC	47.793,53 € - 48.886,89 €	87.892.301,67 € - 89.902.990,71 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
87.892.301,67 € - 89.902.990,71 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neu diagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC		47.793,53 € - 48.886,89 €	87.892.301,67 € - 89.902.990,71 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
87.892.301,67 € - 89.902.990,71 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Neu diagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC	Konventionelle Androgendeprivation		1.389,12 € - 2.478,06 €	2.554.591,68 € - 4.557.152,34 €
A	Neu diagnostiziertes Hochrisiko-mHSPC	Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie		1.825,56 € - 3.099,25 €	3.357.204,84 € - 5.699.520,75 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Abirateronacetat (Zytiga®) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 1000 mg (zwei 500 mg Filmtabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Die Anwendung zusammen mit Lebensmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich.

Zytiga ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis Prednison bzw. Prednisolon beträgt beim mHSPC 5 mg täglich.

Für Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie, Patienten, die während der Behandlung mit Zytiga eine Hypokaliämie oder Hepatotoxizität entwickeln, Patienten mit leichter bzw. mäßiger Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind weiterführende Dosierungsempfehlungen sowie empfohlene Kontrollen in der Fachinformation beschrieben.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Zytiga + P/P: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten, schwere Leberfunktionsstörungen.

Zytiga ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Außerdem bestehen folgende Warnhinweise: Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses; Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung; Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen; Knochendichte; Vorangegangene Therapie mit Ketokonazol; Hyperglykämie; Anwendung zusammen mit Chemotherapie; Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile; Potenzielle Risiken Anämie und sexuelle Funktionsstörung; Einfluss auf die Skelettmuskulatur; Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

Es wurden folgende Wechselwirkungen berichtet: Starke CYP3A4-Induktoren sollen während der Behandlung mit Zytiga vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternativ. Abirateronacetat ist ein Inhibitor der Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8. Bei der Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten; bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll ggf. eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Patienten sollen auf Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem CYP2C8-Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig mit Zytiga angewendet wird.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Zytiga mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de Pointes* induzieren können, Vorsicht geboten. Spironolacton bindet an den Androgenrezeptor und kann die Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für einzelne Patientengruppen.

Janssen-Cilag gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Abirateronacetat im EU-Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.