

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet)

Vom 4. Juli 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 4. Juli 2013 (BAnz AT 02.08.2013 B7), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat in dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“ gemäß dem Beschluss vom 29. März 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Abirateronacetat

Beschluss vom: 4. Juli 2013

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 18. Dezember 2012:

Zytiga[®] ist zugelassen in Kombination 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie asymptomatisch oder mild symptomatisch ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid).

Erläuterungen:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z. B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Grading) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

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

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten ¹:

Abirateronacetat/ Predniso(lo)n/ ADT		Placebo/ Predniso(lo)n/ ADT		Intervention vs. Kontrolle	
Mortalität					
Mediane Überlebenszeit					
N	Monate [95 %-KI]	N	Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
546	35,3 [31,2; 35,3]	542	30,1 [27,3; 34,1]	0,79 [0,66; 0,96] ² , 5,2 Monate	0,015 ²
Morbidität					
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (schwerer Schmerz) in Monaten					
N	Monate [95 %-KI]	N	Monate [95 %-KI]	HR [95 %-KI], Absolute Differenz	p-Wert
546	Mediane Ereigniszeit: k.A. ³ 25 %-Quantil ⁴ : 14,8 [13,0; 17,2]	542	Mediane Ereigniszeit: 23,7 [20,4; 30,3] 25 %-Quantil ⁴ : 12,0 [10,2; 13,0]	k.A. 0,71 [0,59; 0,85] ² , 2,8 Monate	k.A. < 0,001 ²
Schmerz (BPI-SF)					
N	Mittelwert (Standardfehler)	N	Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF: 0 bis 10 Punkte)					
511	Mittelwert zu Studien- beginn: 1,11 (0,08) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 1,31 (0,06)	502	Mittelwert zu Studien- beginn: 1,13 (0,08) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 1,67 (0,06)	- 0,36 [- 0,53; - 0,19]	< 0,001
Beeinträchtigung durch den Schmerz in den letzten 24 Stunden (Frage 9 A bis G: 0 bis 10 Punkte)					
497	Mittelwert zu Studien- beginn: 0,68 (0,06) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 0,96 (0,05)	493	Mittelwert zu Studien- beginn: 0,68 (0,06) Mittelwert über den Beobachtungszeit- raum: 1,13 (0,05)	- 0,17 [- 0,31; - 0,02]	0,025
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Lebensqualität (FACT-P Version 4; 0 bis 156 Punkte)					
N	Mittelwert (Standardfehler)	N	Mittelwert (Standardfehler)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert

Abirateronacetat/ Predniso(lo)n/ ADT		Placebo/ Predniso(lo)n/ ADT		Intervention vs. Kontrolle	
513	Mittelwert zu Studienbeginn: 123,10 (0,63) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 123,64 (0,55)	507	Mittelwert zu Studienbeginn: 123,23 (0,63) Mittelwert über den Beobachtungszeitraum: 120,83 (0,61)	2,81 [1,19; 4,42]	0,001
Unerwünschte Ereignisse⁵					
N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtrate UE					
542	538 (99,3 %)	540	524 (97,0 %)	1,02 [1,01; 1,04]	0,007
Gesamtrate SUE (ohne Todesfälle)					
542	188 (34,7 %)	540	146 (27,0 %)	1,28 [1,07; 1,54]	0,007
Schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4)					
542	267 (49,3 %)	540	235 (43,5 %)	1,13 [0,995; 1,29]	0,06
UE, die zum Tod führten					
542	21 (3,9 %)	540	16 (3,0 %)	1,31 [0,69; 2,48]	0,41
Therapieabbrüche wegen UE					
542	58 (10,7 %)	540	53 (9,8 %)	1,09 [0,77; 1,55]	0,63

Verwendete Abkürzungen: ADT = Androgendeprivationstherapie (konventionelle Androgendeprivation); BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für UE); FACT = Functional Assessment of Cancer Therapy; FACT-P = – For patients with Prostate cancer; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

¹ Daten der Studie COU-AA-302 zum dritten Datenschnitt am 22. Mai 2012 aus der Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2013 (A13-06), dem Addendum zur Nutzenbewertung vom 13. Juni 2013 (A13-22) und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Intention-to-Treat(ITT)-Auswertung (außer unerwünschte Ereignisse).

² Adjustiert nach ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)-Performance-Status (0 oder 1).

³ Die mediane Zeit bis zum Ereignis konnte im Prüfarm aufgrund des hohen Anteils zensierter Daten nicht geschätzt werden.

⁴ Das 25 %-Quantil gibt die Zeit an, zu der die Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses bei 25 % liegt.

⁵ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden unerwünschten Ereignis. Auswertung basierend auf der Safety-Population.

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

Zielpopulation: ca. 15 000 bis 28 800 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 Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Mai 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf

Seitens EMA werden im öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR – Assessment Report – Variation) mineralkortikoide Nebenwirkungen (wie Flüssigkeitsretention/Ödeme, Hypokaliämie, Bluthochdruck), Hepatotoxizität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen (wie Arrhythmien, Angina pectoris, Herzinsuffizienz) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse adressiert.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	1 x 1 000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	10 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie mit LHRH-Analogen	einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
Therapie mit LHRH-Analogen	einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid Flutamid	1 x 50 mg täglich 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	250 mg	120	1 460 Tabletten
Prednisolon	10 mg	100 Tabletten ⁶	365 Tabletten
LHRH-Analogon	3,6 bis 41 mg	1 bis 3 Anwendungen ⁶	1 bis 12 Anwendungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation			
LHRH-Analogon	3,6 bis 41 mg	1 bis 3 Anwendungen ⁶	1 bis 12 Anwendungen
Maximale Androgenblockade			
Bicalutamid	50 mg	90 Tabletten ⁶	365 Tabletten
Flutamid	250 mg	84 Tabletten ⁶	1 095 Tabletten

⁶ Größte Packung.Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten ^{7, 8, 11}	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateronacetat	5 450,21 € ⁷ ; 4 911,44 € ⁸	4 275,92 € [1,85 € ⁹ ; 633,67 € ¹⁰]
Prednisolon	17,29 € ¹¹	14,93 € [1,85 € ⁹ ; 0,51 € ¹⁰]
LHRH-Analogon	390,05 € – 1 557,23 €	370,20 € – 1 359,56 € [1,85 € ⁹ ; 18,00 € – 195,82 € ¹⁰]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Androgendeprivation		
LHRH-Analogon	390,05 € – 1 557,23 €	370,20 € – 1 359,56 € [1,85 € ⁹ ; 18,00 € – 195,82 € ¹⁰]
Maximale Androgenblockade		
Bicalutamid	174,89 € ¹¹	160,06 € [1,85 € ⁹ ; 12,98 € ¹⁰]
Flutamid	37,14 € ¹¹	33,21 € [1,85 € ⁹ ; 2,08 € ¹⁰]

⁷ In der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesener Preis.⁸ AVP auf Basis des Erstattungsbetrags.⁹ Rabatt nach § 130 SGB V.¹⁰ Rabatt nach § 130a SGB V.¹¹ Festbetrag.

Stand Lauer-Taxe: 1. Juli 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Abirateronacetat	52 023,69 €
Prednisolon	54,49 €
LHRH-Analogen	1 359,56 € – 1 480,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analogen	1 359,56 € – 1 480,80 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	649,13 €
Flutamid	432,92 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. Juli 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken