

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abirateronacetat (Zytiga®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.01.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
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.....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
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: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	14

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA+P/P	Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI	Brief Pain Inventory
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 α -Hydroxylase/C17,20-lyase)
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
P	Placebo
P+P/P	Placebo + Prednison oder Prednisolon
PCa	Prostate Cancer (Prostatakarzinom)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (radiografisches progressionsfreies Überleben)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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 Deutschland

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


Name:	Wilma Erhardt
Position:	Manager Health Economics
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	+49 2137 955 5342
Fax:	+49 2137 955 931
E-Mail:	werhardt@its.jnj.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

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 Markennamen 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
Markenname:	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)

Die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms (PCa) erfolgt primär über eine Hemmung der hormonellen Stimulation. Zunächst erfolgt diese über eine Kastration des Patienten durch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) mit LHRH (Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon)-Analoga oder -Antagonisten oder durch subkapsuläre Orchiektomie, womit die Testosteronproduktion im Hoden ausgeschaltet wird, nicht aber in der Nebenniere oder im Tumor. Bei erneutem Tumorwachstum unter ADT erfolgt meist die zusätzliche Anwendung eines den Androgenrezeptor blockierenden Antiandrogens (maximale Androgenblockade, MAB) und bei erneutem Progress der sog. Antiandrogenentzug.

Wenn der Tumor trotz Kastration (=Serumtestosteronspiegel <20-50 ng/mL) fortschreitet und Metastasen vorliegen, befindet sich der Patient im Stadium des metastasierten kastrationsresistenten PCa (mCRPC), das im asymptomatischen und mild symptomatischen Stadium das neue Indikationsgebiet für eine Abirateronacetat-Therapie darstellt. Abirateronacetat schließt für diese Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, eine Behandlungslücke.

Abirateronacetat wird *in vivo* in seinen aktiven Metaboliten Abirateron umgewandelt und ist der erste selektive steroidale CYP17-Inhibitor, der eine komplette Hemmung der Androgenbiosynthese in Hoden, und Nebenniere sowie in den PCa-Zellen bewirkt. Aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus von Abirateronacetat (komplette Androgensynthesehemmung) ist erstmalig eine weitere Hemmung der Tumorprogression über

den hormonellen Weg auch dann möglich, wenn bisherige hormonelle Therapien (ADT und Antiandrogene) nicht mehr effektiv sind.

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 metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).	18.12.2012	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.	05.09.2011

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	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung, nach Versagen der ADT bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT; Abwartendes Vorgehen besteht neben der primären ADT (medikamentös mit LHRH-Analoga oder -Antagonisten oder chirurgisch durch subkapsuläre Orchiektomie) aus intermittierend oder dauerhaft eingesetzten Therapien und Maßnahmen, die sich an den Symptomen des Patienten bzw. seiner Tumorlast und den Metastasenlokalisationen orientieren, u.a. die Anwendung knochenaktiver Substanzen bei Vorhandensein von Knochenmetastasen, von nicht-steroidalen Antirheumatika bei tumorbedingtem Schmerz sowie operative palliative Maßnahmen bei lokalen Tumorkomplikationen.
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)

Im Beratungsgespräch am 01.10.2012 legte der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für die Bewertung von Abirateronacetat im zu bewertenden Anwendungsgebiet fest. Der Zusatznutzen von Abirateronacetat kann entweder gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT, der MAB oder aber gegenüber beiden Therapien nachgewiesen werden. Eine Chemotherapie soll Patienten in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dieser Indikation, die keine oder nur milde Symptome haben, nach Vorgabe des G-BA, (noch) nicht zugemutet werden.

Die MAB kommt zwar als mögliche Primärtherapie bei Patienten mit einem progredienten aber noch hormonsensitiven und androgenabhängigen PCa in Frage, stellt jedoch aufgrund des geringen Überlebensvorteils bei PCa-Patienten, der zudem bisher auch noch nicht im Stadium des CRPC nachgewiesen wurde, und bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität keine geeignete Therapieoption im Stadium des mCRPC dar und wird deshalb der Bewertung von Abirateronacetat nicht zugrunde gelegt.

Das abwartende Vorgehen unter Beibehalten der primären ADT als ZVT entspricht den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie als auch weiterer vorhandener Evidenz für das Stadium des mCRPC, wonach es derzeit keine Standardtherapie für Patienten im Stadium des asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC nach Versagen der ADT gibt.

In Übereinstimmung mit der G-BA-Beratung wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat im Folgenden gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehalten der primären ADT (LHRH-Agonisten, -Antagonisten oder subkapsuläre Orchiektomie) nachgewiesen.

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 Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Interimsanalysen der Zulassungsstudie COU-AA-302, die aufgrund des eindeutigen klinischen Vorteils einer Abirateronacetat-Therapie nach der Interimsanalyse 2 vorzeitig entblindet wurde. Die COU-AA-302 vergleicht Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon (AA+P/P) mit Placebo + Prednison/Prednisolon (P+P/P). In beiden Behandlungsarmen wurde die primäre ADT beibehalten, daher sind die Daten der COU-AA-302 zum direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT geeignet.

Die Ergebnisse der COU-AA-302 sind in folgenden Endpunkten für AA+P/P gegenüber P+P/P in der Gesamtpopulation signifikant:

- Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR)=0,792; 95% Konfidenzintervall (KI): 0,655; 0,956) (siehe Abbildung 1)
- radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS) (HR=0,525; 95% KI: 0,449; 0,615)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (HR=0,710; 95% KI: 0,592; 0,852)
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,607; 95% KI: 0,514; 0,717)
- Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (HR=0,825; 95% KI: 0,721; 0,944)
- Progression des Prostataspezifischen Antigens (PSA) (HR=0,501; 95% KI: 0,432; 0,581)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR=0,791; 95% KI: 0,672; 0,931)
- Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (HR=0,772; 95% KI: 0,606; 0,982).

Für unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE (SUE) oder UE, die zu einem Therapieabbruch führten, zeigten sich nur geringe Unterschiede zu Ungunsten von AA+P/P.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anhand der validierten, allgemein anerkannten und klinisch relevanten Parameter Baseline-PSA-Wert und Schmerz wurde die Studienpopulation in zwei für das Gesamtüberleben prognostisch unterschiedliche Patientengruppen post-hoc analysiert (Günstige-Prognose-Gruppe: Baseline-PSA ≤ 114 ng/mL und BPI 0/1; Ungünstige-Prognose-Gruppe: Baseline-PSA >114 ng/mL und/oder BPI 2/3). Aufgrund eines Belegs für eine Interaktion dieser Subgruppen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgt die Nutzensaussage getrennt für diese beiden Patientengruppen. In den Interaktionstests für alle weiteren Subgruppen ergab sich kein Beleg für eine signifikante Interaktion.

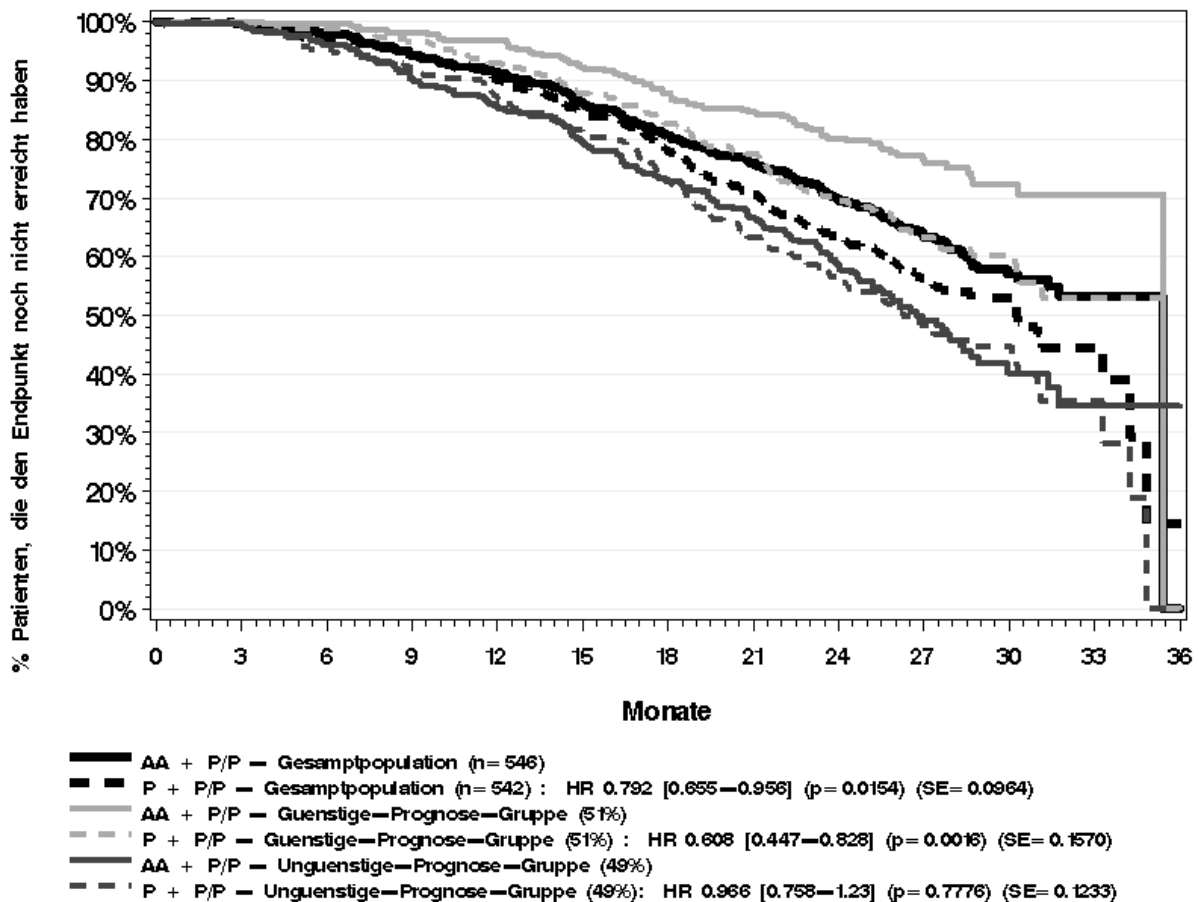


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben

Endpunkte mit signifikanten Ergebnissen in den Subgruppen waren jeweils:

Günstige-Prognose-Gruppe

- Gesamtüberleben (HR=0,608; 95% KI: 0,447;0,828) (siehe Abbildung 1)
- rPFS (HR=0,468; 95% KI: 0,373;0,586)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (HR=0,738; 95% KI: 0,555;0,982)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,538; 95% KI: 0,420;0,688)
- Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (HR=0,782; 95% KI: 0,645;0,949)
- Zeit bis zur PSA-Progression (HR=0,427; 95% KI: 0,349;0,522)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (HR=0,706; 95% KI: 0,564;0,885)
- Zeit bis zur Schmerzprogression (HR=0,653; 95% KI: 0,439;0,970)

Ungünstige-Prognose-Gruppe

- Gesamtüberleben (HR=0,966; 95% KI: 0,758;1,230) (siehe Abbildung 1)
- rPFS (HR=0,589; 95% KI: 0,473;0,733)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (HR=0,689; 95% KI: 0,544;0,874)
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,663; 95% KI: 0,529;0,832)
- Zeit bis zur PSA-Progression (HR=0,646; 95% KI: 0,524;0,795)

In beiden Gruppen zeigten sich für UE, SUE bzw. UE, die zum Therapieabbruch führten, keine signifikanten Unterschiede.

Damit ergeben sich für alle Patienten, in der Gesamtpopulation als auch in den einzelnen Subgruppen, signifikante Vorteile durch eine Therapie mit AA+P/P.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Symptomatischen mCRPC-Patienten nach Versagen der ADT wird in den Leitlinien eine Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen, wohingegen es für asymptomatische oder mild symptomatische Patienten derzeit keine adäquate therapeutische Option gibt. Für diese Patienten besteht ein konkreter therapeutischer Bedarf nicht nur hinsichtlich einer reinen Lebensverlängerung, sondern insbesondere dahingehend, diese gewonnene Zeit bei erhaltener Lebensqualität und ohne tumor- oder therapiebedingte Symptome oder Nebenwirkungen zu erleben.

Für die Studie COU-AA-302 wird die Aussagesicherheit der Effektstärken auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte als hoch aussagekräftig beurteilt. Das randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studiendesign stellt ein Höchstmaß an Objektivität her, so dass die Studienergebnisse als unverfälscht angesehen werden können. Damit lässt sich der Zusatznutzen einer Abirateronacetat-Therapie auf Basis der Studiendaten mit einem hohen Grad an Ergebnissicherheit ableiten. Die dargestellten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Sind statistische Faktoren wie Signifikanz und Power des Studienergebnisses entsprechend hoch, wird für onkologische Arzneimittelzulassungen im Regelfall nur eine pivotale Studie für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit verlangt. In diesem Fall wurde die vorliegende Studie auch unter Berücksichtigung der frühzeitigen Entblindung als hinreichend evident angesehen und die Zulassung entsprechend erteilt. Da die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens auf den gleichen Methoden basiert, kann auf Basis der Ergebnisse der COU-AA-302 von einem Beleg für einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

Die Ergebnisse der COU-AA-302 zeigen, dass alle Patienten mit mCRPC und asymptomatischem bzw. mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, von einer Abirateronacetat-Therapie profitieren. Es zeigt sich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens für die jeweiligen patientenrelevanten Endpunkte auf der hinsichtlich des Gesamtüberlebens prognostischen Zuordnung der Patienten basiert. Die Gesamtpopulation konnte anhand der Parameter Baseline-PSA-Wert und Baseline-Schmerz in eine Günstige-Prognose-Gruppe und eine Ungünstige-Prognose-Gruppe unterteilt werden.

Patienten in der Günstige-Prognose-Gruppe haben einen niedrigeren PSA-Wert und kaum Schmerzen und befinden sich in einem noch früheren Verlauf des mCRPC als Patienten mit einem höheren PSA- und Schmerz-Wert. Der PSA-Wert ist als prognostischer Marker und zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiesteuerung etabliert. Schmerzzustände sind meist Folgen von Knochenmetastasen die im Verlauf der Erkrankung progredient zunehmen. Die Einteilung nach PSA- und Schmerz-Wert ist damit klinisch sowie biologisch sinnvoll.

Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe erreichen durch eine Abirateronacetat-Therapie eine signifikante Verbesserung gegenüber der ZVT in folgenden Endpunkten:

- Gesamtüberleben (Ausmaß: erheblich; siehe Abbildung 1)
- rPFS (Ausmaß: erheblich)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Ausmaß: gering)
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (Ausmaß: erheblich)
- Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (Ausmaß: gering)
- Zeit bis zur PSA-Progression (Ausmaß: erheblich)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (Ausmaß: beträchtlich)
- Zeit bis zur Schmerzprogression (Ausmaß: gering)

Für UE, SUE oder UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigen sich keine negativen Effekte.

Deshalb ist für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe von einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen durch eine Abirateronacetat-Therapie und einer nachhaltigen und gegenüber der ZVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA auszugehen.

Auch für Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe ist ein Zusatznutzen durch eine Abirateronacetat-Therapie nachgewiesen. Das Gesamtüberleben in dieser Gruppe entspricht zwar dem der Kontrollgruppe, dennoch sind bei gleichem Überleben für die Patienten weitere Endpunkte von großer Bedeutung, wie z.B. die Reduktion von Tumorschmerzen, die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer mit UE einhergehenden zytostatischen Chemotherapie sowie die Zeit bis zum radiografischen Progress von Knochenmetastasen, die dann zu einer symptomatischen Tumorerkrankung führen.

Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe zeigen unter einer Abirateronacetat-Therapie eine signifikante Verbesserung für:

- rPFS (Ausmaß: erheblich)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Ausmaß: beträchtlich)
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (Ausmaß: beträchtlich)
- Zeit bis zur PSA-Progression (Ausmaß: beträchtlich)

Signifikante Unterschiede in der Verteilung von UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, unter Abirateronacetat-Therapie gegenüber einer Behandlung mit der ZVT finden sich auch in dieser Patientengruppe nicht. Folglich profitieren auch Patienten der Ungünstige-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Prognose-Gruppe sehr deutlich von einer Abirateronacetat-Therapie, so dass bei diesen Patienten von einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen durch eine Abirateronacetat-Therapie im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach der Verfahrensordnung des G-BA auszugehen ist.

Zusammenfassend ergeben sich sowohl für die Gesamtpopulation, als auch für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe signifikante Vorteile ohne negative Effekte infolge einer Abirateronacetat-Therapie gegenüber mCRPC-Patienten unter abwartendem Vorgehen und Beibehaltung der ADT.

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

Die Zielpopulation sind erwachsene Männer mit mCRPC, die nach Versagen der ADT einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung haben und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Die Kastrationsresistenz wird anhand folgender Kriterien definiert, die alle gemeinsam erfüllt sein müssen:

- Serumtestosteronspiegel im Kastrationsbereich (<50 ng/dL) oder <1,7 nmol/L,
- dreimaliger konsekutiver PSA-Anstieg im Abstand von mindestens einer Woche mit einem absoluten PSA-Wert >2 ng/mL, der mindestens 50% über dem ehemaligen PSA-Nadir liegen sollte,
- PSA-Anstieg trotz konsekutiver hormoneller Manipulationen,
- entweder ein Antiandrogenentzug oder mindestens eine sekundäre hormonelle Manipulation bei Patienten, die mit einem Antiandrogen im Rahmen einer MAB behandelt oder unter LHRH-Therapie progredient wurden.

Außerdem müssen Patienten der Zielpopulation radiografisch nachweisbare Metastasen und einen ECOG-PS 0 oder 1 haben.

Die Patienten werden anhand der beiden klinisch relevanten, prognostischen Parameter PSA-Wert und Schmerz stratifiziert.

1. Günstige-Prognose-Gruppe: PSA-Wert ≤ 114 ng/mL und gleichzeitig BPI 0/1 (Patienten im noch früheren Stadium des mCRPC mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

2. Ungünstige-Prognose-Gruppe: PSA-Wert >114 ng/mL und/oder BPI 2/3 (Patienten im weiter fortgeschrittenen Verlauf des mCRPC mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben).

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)

Im Gegensatz zu symptomatischen mCRPC-Patienten gibt es für Patienten mit asymptomatischem und mild symptomatischem mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, bisher keine adäquate Therapieoption mit Evidenz hinsichtlich der Beeinflussung des Gesamtüberlebens. Daher erfolgt regulär ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT. Mit fortschreitender Metastasierung entwickeln sich Symptome, die eine deutliche Belastung für den Patienten darstellen, u. a. Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Ödeme, Harntransportstörungen, Angstzustände und Depressionen. Zudem wird der Patient im weiteren Verlauf auch infolge der regelhaft durchzuführenden Therapien (Chemotherapie, Opiattherapie), die mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen, zunehmend beeinträchtigt. Neben einer Verlängerung des Überlebens besteht in einem Stadium, in dem der Patient noch weitgehend symptomfrei ist, der Bedarf an frühzeitig einsetzbaren, wirksamen und gut verträglichen Therapien, die dem Patienten eine längere Zeit ohne tumor- bzw. therapiebedingte Symptome ermöglichen.

Durch Abirateronacetat wird somit eine Behandlungslücke in dieser Indikation geschlossen. Eine Abirateronacetat-Therapie führt bei Patienten in dieser Indikation zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, zu einer Verzögerung des Eintretens von Symptomen und zum Hinauszögern der Notwendigkeit des Einsatzes von Therapien mit schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	15.342

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Alle erwachsenen Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, profitieren in beträchtlichem Ausmaß von einer Abirateronacetat-Therapie. Bei Patienten mit hinsichtlich des Gesamtüberlebens guten prognostischen Eigenschaften (Günstige-Prognose-Gruppe) besteht insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen und bei Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften (Ungünstige-Prognose-Gruppe) ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: 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	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung, nach Versagen der ADT bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	erheblich	11.506
		Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	beträchtlich	3.836
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 1-11 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 1-11: 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	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung, nach Versagen der ADT bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	59.450,82 € - 60.103,26 €*	912.094.480,44 € - 922.104.214,92 €*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. * Spannweite begründet sich durch unterschiedliche Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
912.094.480,44 € - 922.104.214,92 €*

*Spannweite begründet sich durch unterschiedliche Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen.

Geben Sie in Tabelle 1-13 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: 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	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	59.450,82 € - 60.103,26 €*	684.041.134,92 € - 691.548.109,56 €*
		Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	59.450,82 € - 60.103,26 €*	228.053.345,52 € - 230.556.105,36 €*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
*: Spannweite begründet sich durch unterschiedliche Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen.				

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
912.094.480,44 € - 922.104.214,92 €*

*Spannweite begründet sich durch unterschiedliche Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen.

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT	Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	3.758,98 € - 6.832,26 €*	57.670.271,16 € - 104.820.532,92 €*
			Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	3.758,98 € - 6.832,26 €*	43.250.823,88 € - 78.611.983,56 €*
			Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	3.758,98 € - 6.832,26 €*	14.419.447,28 € - 26.208.549,36 €*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
* Spannweite begründet sich durch unterschiedliche Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen.					

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (vier 250 mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Abirateronacetat ist mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison bzw. Prednisolon beträgt 10 mg täglich.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten,
- schwere Leberfunktionsstörungen.

Abirateronacetat 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 mit Chemotherapie,
- Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile.

Es wurden Wechselwirkungen mit Dextromethorphan berichtet. Bei der Anwendung mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, ist Vorsicht geboten. Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht verwendet werden.

Wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen, soll eine Überwachung auf eine Nebennierenrinden-Insuffizienz. Wenn die Behandlung mit Abirateronacetat nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.