

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sipuleucel-T (Provenge[®])

Dendreon UK Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
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	27

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	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	13
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).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	26
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APC	Antigen-presenting cell (antigenpräsentierende Zellen)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CBC	Complete blood count (großes Blutbild)
CD54 ⁺	Cluster of Differentiation 54 ⁺
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PAP	Prostatic acid phosphatase (Prostata-spezifische saure Phosphatase)

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:	Dendreon UK Limited
Anschrift:	41 Chalton Street London, NW1 1JD United Kingdom

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

Name:	Kevin A Peacock
Position:	Head of Global Strategic Marketing
Adresse:	Dendreon Corporation 200 Crossing Boulevard 3rd Floor Bridgewater, NJ 08807
Telefon:	001 215 284-9759
Fax:	001 908 725-3036
E-Mail:	kapeacock@dendreon.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Dendreon UK Limited
Anschrift:	41 Chalton Street London, NW1 1JD United Kingdom

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:	Sipuleucel-T
Handelsname:	Provenge [®]
ATC-Code:	L03AX17

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)

Sipuleucel-T ist eine autologe zelluläre Immuntherapie, die eine Immunantwort auslösen soll, welche sich gegen Prostata-spezifische saure Phosphatase (PAP), ein in den meisten Prostatakarzinomen exprimiertes Antigen, richtet. Von den Patienten gewonnene, mononukleäre Zellen des peripheren Bluts werden mit PAP-GM-CSF kultiviert, einem Fusionsprotein bestehend aus PAP, gekoppelt an den Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF), einen Immunzellaktivator. Während der ex vivo-Kultivierung mit PAP-GM-CSF nehmen aktivierte APC (antigenpräsentierende Zellen) das rekombinante Zielantigen auf und verarbeiten es zu Peptiden, die dann den T-Zellen präsentiert werden. Die Produktcharakterisierung zeigt, dass während der Behandlung PAP- und PAP-GM-CSF-Fusionsprotein-spezifische T-Zellen erzeugt werden, die im peripheren Blut von Patienten nach der Behandlung mit Sipuleucel-T nachgewiesen werden können.

Sipuleucel-T repräsentiert als aktives Immuntherapeutikum einen Paradigmenwechsel bei der Behandlung von Prostatakrebs, denn hier wird das Immunsystem des Patienten dazu angeregt, nicht nur eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu erzeugen, sondern diese sogar in das immunologische Gedächtnis zu übernehmen. Sipuleucel-T ist das erste und einzige Arzneimittel gegen mCRPC, bei dem es sich weder um eine Chemotherapie noch um eine gegen den Androgenrezeptor gerichtete Hormontherapie handelt.

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
„Provence ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.“	06.09.2013	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)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	---

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	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.
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)

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Provenge[®] (Sipuleucel-T) zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierten (nicht viszeralen), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist: das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation, oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation“.

Zum Vergleich von Sipuleucel-T (Provenge[®]) gegenüber dem abwartenden Vorgehen liegen drei direkt vergleichende Studien vor. In allen drei placebo-kontrollierten Studien war während der Studienteilnahme die Einhaltung einer Testosteronkonzentration unter 50 ng/dl erforderlich, entweder mittels einer bilateralen Orchiektomie oder durch Gabe von LHRH-Analoga. Dies entspricht dem im Rahmen dieses Anwendungsgebiets vom G-BA erklärten Verständnis der konventionellen Androgenentzugstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur kombinierten, maximalen Androgenblockade existiert keine Empfehlung im Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und die Erfahrung in der praktischen Anwendung von Abirateronacetat in der Indikation des chemo-naiven mCRPC ist noch sehr begrenzt.

Dendreon stimmt der Festlegung des G-BA zu und übernimmt die vom G-BA präferierte Therapieoption abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sipuleucel-T (Provenge®).

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 Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Sipuleucel-T gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation basieren auf den drei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Zulassungsstudien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A.

Gesamtüberleben

In der Studie D9902B (IMPACT) zeigten die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR=0,775; 95% KI [0,614; 0,979]; p=0,032) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit einem um 22,5% verringerten Sterberisiko für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Die mediane Überlebenszeit lag in der Sipuleucel-T Gruppe bei 25,8 Monaten und in der Placebogruppe bei 21,7 Monaten, was einem medianen Überlebensvorteil für die mit Sipuleucel-T behandelten Patienten von 4,1 Monaten entspricht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 36 Monate nach Randomisierung betrug 31,7% in der Sipuleucel-T Gruppe verglichen mit 23,0% in der Placebogruppe.

Auch in der Studie D9901 wiesen die Ergebnisse für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,586; 95% KI [0,388; 0,884]; p=0,010) auf. Das Sterberisiko war für Patienten im Sipuleucel-T-Arm gegenüber Placebo damit um 41,4% verringert. Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T-Arm 25,9 Monate und war im Placebo-Behandlungsarm 21,4 Monate. Damit hatten die Patienten im Sipuleucel-T-Arm einen medianen Überlebensvorteil von 4,5 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 34,1% im Sipuleucel-T-Arm und 10,7% im Placebo-Arm.

In der Studie D9902A zeigte sich ein um 21,4% verringertes Sterberisiko für die Patienten unter Sipuleucel-T gegenüber Placebo, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR=0,786; 95% KI [0,484; 1,278]; p=0,331). Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T-Arm 19 Monate und war um 3,3 Monate länger im Vergleich zu 15,7 Monate im Placebo-Arm. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war nach 36 Monaten in der Sipuleucel-T-Gruppe ebenfalls länger mit 31,6% gegenüber 21,2% in der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Meta-Analyse über alle drei Einzelstudien ergab bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen

In der Studie D9902B (IMPACT) war der Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ko-primärer Endpunkt bis zu dem Zeitpunkt an dem per Protokolländerung auch minimal symptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Nach der Protokolländerung wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben und nur für die Patienten ausgewertet, die davor in die Studie eingeschlossen wurden. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von krankheitsbedingten Schmerzen betrug in der Sipuleucel-T-Gruppe 4,3 Monate (95% KI [2,8; 5,5]) und in der Vergleichsgruppe 4,0 Monate (95% KI [2,5; 5,4]).

Die Studien D9901 und D9902A waren ursprünglich nicht dafür angelegt, um mit genügend statistischer Power einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigen zu können. Die durch eine Meta-Analyse erhaltenen gepoolten Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen (HR=0,842; 95% KI [0,616; 1,151]) zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**Unerwünschte Ereignisse**

In den drei Einzelstudien gab es keine Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsarmen (IMPACT: RR=1,02 95% KI [0,99; 1,06], p=0,090; D9901: RR=1,03 95% KI [0,97; 1,09], p=0,354; D9902A: RR=1,04 95% KI [0,94; 1,15], p=0,592).

In der Meta-Analyse zeigte sich bei unbedeutender Heterogenität ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das gepoolte RR lag bei 1,03 und das 95% KI [1,00; 1,05].

Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]

Bei unerwünschten Ereignissen des CTCAE Grad 3-4 gab es in den drei Einzelstudien ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (IMPACT: RR=0,90 95% KI [0,68; 1,17], p=0,475; D9901: RR=1,23 95% KI [0,70; 2,19], p=0,548; D9902A: RR=1,11 95% KI [0,58; 2,14], p=0,817).

Auch das durch eine Meta-Analyse erhaltene gepoolte Ergebnis zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR=0,97 95% KI [0,77; 1,22]).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Alle drei Einzelstudien zeigten beim Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede zwischen dem Sipuleucel-T- und dem Vergleichsarm (IMPACT: RR=1,02 95% KI [0,73; 1,42], p=1,000; D9901: RR=1,51 95% KI [0,73; 3,11], p=0,282; D9902A: RR=0,69 95% KI [0,33; 1,44], p=0,436). Ebenso ergab sich bei der Meta-Analyse kein Unterschied im Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen (RR=1,02 95% KI [0,75; 1,39]).

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in der IMPACT-Studie systematisch erhoben und zeigte dort keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR=2,49 95% KI [0,29; 21,10], p=0,668).

In der folgenden **Tabelle 1-8** sind die Ergebnisse für den Zusatznutzen von Sipuleucel-T dargestellt:

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Studie	Sipuleucel-T vs. Placebo Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] Wahrscheinlichkeit ^a	Heterogenität der Studien		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
			Ge- wichtung	Cochran's Q Cochran's Q p-Wert I ²	
Mortalität					
Gesamtüberleben	Gepoolt	308 (63,1) vs. 187 (75,1) HR: 0,733 [0,608; 0,884] Beleg	100	1,44 0,486 0,00	Beträchtlicher Zusatznutzen
	D9902B (IMPACT)	210 (61,6) vs. 121 (70,8) HR: 0,775 [0,614; 0,979] Hinweis	64,5		Geringer Zusatznutzen
	D9901	54 (65,9) vs. 40 (88,9) HR: 0,586 [0,388; 0,884] Hinweis	20,7		Beträchtlicher Zusatznutzen
	D9902A	44 (67,7) vs. 26 (78,8) HR: 0,786 [0,484; 1,278]	14,8		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität					
Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter	Gepoolt	137 (48,6) vs. 75 (51,4) HR: 0,842 [0,616; 1,151]	100	2,23 0,328 10,21	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schmerzen	D9902B (IMPACT)	85 (63,0) vs.48 (70,6) HR: 0,802 [0,560; 1,149]	59,5		Zusatznutzen nicht belegt
	D9901	26 (31,7) vs.18 (40,0) HR: 0,681 [0,373; 1,246]	24,5		Zusatznutzen nicht belegt
	D9902A	26 (40,0) vs.9 (27,3) HR: 1,392 [0,652; 2,973]	16		Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse	Gepoolt	479 (98,8) vs. 235 (96,3) RR: 1,03 [1,00; 1,05]	100	0,04 0,979 0,00	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902B (IMPACT)	334 (98,8) vs. 162 (96,4) RR: 1,02 [0,99; 1,06]	70,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	82 (100,0) vs. 44 (97,8) RR: 1,03 [0,97; 1,09]	22,5		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	63 (96,9) vs.29 (93,5) RR: 1,04 [0,94; 1,15]	6,7		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]	Gepoolt	149 (30,7) vs. 77 (31,6) RR: 0,97 [0,77; 1,22]	100	1,18 0,555 0,00	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902B (IMPACT)	101 (29,9) vs. 56 (33,3) RR: 0,90 [0,68; 1,17]	72		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	27 (32,9) vs. 12 (26,7) RR: 1,23 [0,70; 2,19]	15,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	21 (32,3) vs. 9 (29,0) RR: 1,11 [0,58; 2,14]	12,2		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Gepoolt	117 (24,1) vs. 57 (23,4) RR: 1,02 [0,75; 1,39]	100	2,23 0,329 10,12	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902B (IMPACT)	82 (24,3) vs. 40 (23,8) RR: 1,02 [0,73; 1,42]	66		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	22 (26,8) vs.8 (17,8) RR: 1,51 [0,73; 3,11]	17,3		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	D9902A	13 (20,0) vs. 9 (29,0) RR: 0,69 [0,33; 1,44]	16,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	D9902B (IMPACT)	5 (1,5) vs. 1 (0,6) RR: 2,49 [0,29; 21,10]			Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	Nicht erhoben			
	D9902A	Nicht erhoben			
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.					

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	ja
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

Die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T basiert auf dem direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation. Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden die drei Zulassungsstudien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A herangezogen. Dabei handelte es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde, kontrollierte Studien, mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Sipuleucel-T - Placebo), die insgesamt 488 Patienten im Sipuleucel-T-Arm und 249 Patienten im Vergleichsarm einschlossen.

Es standen 3 randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung. Somit handelt es sich bei jeder der drei Einzelstudien um einen Nachweis der Evidenzstufe 1b. Neben den Analysen auf Studienebene wurde für alle Endpunkte eine Meta-Analyse durchgeführt, die alle drei Studien einbezog. Damit wurde die höchste Evidenzstufe 1a erreicht.

Darüber hinaus sind die Studien als direkte Vergleichsstudien mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) einzustufen.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T auf Basis von Meta-Analysen mit drei randomisierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität als hoch einzustufen und geeignet, einen Beleg abzuleiten.

Alle Einzelstudien zeigten bereits, dass Sipuleucel-T einen positiven Effekt von 3,3-4,5 Monaten auf das Überleben hat. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigte bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen (Placebo-Arm) wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert. Sipuleucel-T ist somit eine bedeutsame und innovative Behandlungsstrategie in der Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, die einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt.

Bei der Erkrankung des metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Im Vordergrund steht das abwartende Vorgehen, eine Strategie, bei der erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt wird. Die zentrale Frage ist, wann nach Versagen einer Hormontherapie mit einer Chemotherapie begonnen werden soll. Aufgrund der Toxizität einer Chemotherapie werden diese Patienten in der Regel erst mit dieser Behandlungsoption therapiert, wenn sie symptomatisch sind. Es weist nichts darauf hin, dass der Beginn einer Chemotherapie in diesem Krankheitsstadium nutzbringend ist, es sei denn es gibt Anzeichen für eine rapide Krankheitsprogression. Zweitlinien-Hormontherapien konnten keine Überlebenszeitverlängerung in asymptomatischen und minimal symptomatischen Patienten zeigen. Seit Ende 2012/Anfang 2013 ist Abirateronacetat auch für die Behandlung des chemo-naiven mCRPC verfügbar, hat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für dieses Anwendungsgebiet jedoch überwiegend noch nicht Aufnahme in die Leitlinien gefunden. Mit Sipuleucel-T steht nun eine Therapie für eine Patientengruppe zur Verfügung, für die es lange keine wirklichen Behandlungsalternativen außer dem abwartenden Vorgehen gegeben hat. Gerade hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, einem anerkannten, validen und patientenrelevanten Studienendpunkt, belegen die vorgestellten Studiendaten und die durchgeführte Meta-Analyse einen signifikanten Vorteil von hoher Datenqualität. Die Überlebensraten betragen bei Verwendung des Wirkstoffs Sipuleucel-T bis zu 4,5 Monate, was bei Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Sipuleucel-T ist das erste und einzige Arzneimittel gegen mCRPC, bei dem es sich weder um eine Chemotherapie noch um eine gegen den Androgenrezeptor gerichtete Hormontherapie handelt. Sipuleucel-T ist eine Immuntherapie, d.h. ein Präparat mit einem Wirkprinzip das nicht, wie andere Medikamente, direkt auf den Tumor einwirkt, sondern durch welches das Immunsystem des Patienten dazu angeregt wird, nicht nur eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu erzeugen, sondern diese sogar in das immunologische Gedächtnis zu übernehmen. Somit stellt Sipuleucel-T auch in dieser Hinsicht eine Innovation in der Behandlung des mCRPC dar und ist der noch neuartigen Behandlungsweise „Immunonkologie“ zuzuordnen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte unerwünschte Ereignisse, auch die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Daraus lässt sich ebenfalls ableiten, dass mit Sipuleucel-T keine immunvermittelten Nebenwirkungen auftraten. Somit ist die Einschätzung des Ausmaßes eines Schadens in der Abwägungsentscheidung für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als nicht relevant zu erachten.

Es handelt sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verlängerung der Überlebensdauer bei kurzer Behandlungsdauer (3 Anwendungen) und ohne höhere Nebenwirkungen erreicht wird. Dies ist insbesondere auch im Hinblick auf weitere neuere Therapieoptionen, wie z.B. Abirateronacetat, bedeutsam, unter denen schwerwiegende Nebenwirkungen signifikant höher auftraten.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Sipuleucel-T in der vorgeschlagenen Indikation wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde (CHMP) als vorteilhaft bewertet. In ihrem Bericht wurde außerdem darauf hingewiesen, dass Sipuleucel-T „als weniger toxisch bewertet wird als andere Therapeutika (Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel), die derzeit zur Behandlung von Patienten mit mCRPC zugelassen sind“ (Quelle).

Die Behandlung mit Sipuleucel-T schliesst die Anwendung von Folgetherapien nicht aus. Die zur Zeit laufenden Studien mit Sipuleucel-T untersuchen die Wirkung und Sicherheit in Kombinationen und in Sequenzen mit anderen Therapien um festzustellen, ob dadurch den Patienten weitere Behandlungsvorteile angeboten werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Daraus ergibt sich für Sipuleucel-T im Anwendungsgebiet ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

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)

Das **metastasierte CRPC (mCRPC)** wird im Allgemeinen dadurch diagnostiziert, dass bei Patienten mit einem Serum-Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau, sowohl ein Anstieg des Serum PSA-Levels als auch eine radiologische Tumorprogression vorliegt. Metastasen können durch ein Becken-CT/MRT oder eine Knochenszintigraphie nachgewiesen werden.

Mit **asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC** wird die Teilpopulation der mCRPC-Patienten bezeichnet, die keine oder nur minimale krebsbedingte Symptome aufweisen und zur Schmerztherapie keine Opioid-Analgetika benötigen.

Patienten mit mCRPC weisen eine schlechte Prognose auf. Das mediane Überleben von Patienten mit asymptomatischem mCRPC beläuft sich, je nach Ausdehnung der Metastasen, schätzungsweise auf 18 bis 24 Monate. Das mediane Überleben sinkt bei symptomatischen Patienten auf 9 bis 16 Monate.

Die Zielpopulation umfasst demnach erwachsene Männer mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem metastasierendem (nicht viszeralem), kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Die Größe der Zielpopulation wurde ausgehend vom Beschluss des G-BA über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie vom 4. Juli 2013 zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) und unter Berücksichtigung einer jährlichen Zunahme der Zielpopulation für 2014 auf 19.724 (13.510 - 25.938) Patienten geschätzt, die in der GKV versichert sind.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlungsmöglichkeiten im Stadium des asymptomatischen oder minimal symptomatischen mCRPC sind in den bisherigen Leitlinien noch begrenzt beschrieben. Im Vordergrund steht das abwartende Vorgehen, eine Strategie, bei der erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt wird.

Seit Ende 2012/Anfang 2013 ist Abirateronacetat auch für die Behandlung des chemo-naiven mCRPC verfügbar, ist allerdings mit z.T. schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Weitere Behandlungen, die für asymptomatisches oder minimal symptomatisches mCRPC vor Chemotherapie zugelassen sind, zeigten bisher kein verlängertes Gesamtüberleben.

Sipuleucel-T stellt eine Innovation in der Behandlung des mCRPC dar und ist der noch neuartigen Behandlungsweise „Immunonkologie“ zuzuordnen. Erstmals führt damit eine nicht zytotoxische, nicht hormonelle Therapie zu einer deutlichen Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, nachgewiesen anhand patientenrelevanter Endpunkte, da eine Verlängerung der Überlebensdauer bei kurzer Behandlungsdauer (3 Anwendungen) und ohne höhere Nebenwirkungen erreicht wird. Insgesamt zeigen die vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und zu den Nebenwirkungen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.

Die Therapieoption Sipuleucel-T stellt somit eine echte Behandlungsalternative für die Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC dar und ist die erste Therapie mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil bei unauffälligem Nebenwirkungsprofil.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	19.724 (13.510 - 25.938)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem metastasierendem (nicht viszeralem) kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Beträchtlich	19.724 (13.510 - 25.938)
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 1-12 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 1-12: 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	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	85.866,39€ bis 86.146,57€	1.693.628.676,36€ bis 1.699.154.946,68€ ¹
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-12.

¹ Dies ist ein theoretischer Wert, der unter der Annahme zustande kommt, dass alle Patienten in der Zielpopulation innerhalb eines Jahres mit Sipuleucel-T behandelt werden. Die tatsächlichen Kosten fallen wesentlich geringer aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.693.628.676,36€ bis 1.699.154.946,68€ ²

Geben Sie in Tabelle 1-14 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)

² Dies ist ein theoretischer Wert, der unter der Annahme zustande kommt, dass alle Patienten in der Zielpopulation innerhalb eines Jahres mit Sipuleucel-T behandelt werden. Die tatsächlichen Kosten fallen wesentlich geringer aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: 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	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Männliche Erwachsene Männer mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem metastasierendem (nicht viszeralem) kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	85.866,39€ bis 86.146,57€	1.693.628.676,36€ bis 1.699.154.946,68€ ³
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-14.

³ Dies ist ein theoretischer Wert, der unter der Annahme zustande kommt, dass alle Patienten in der Zielpopulation innerhalb eines Jahres mit Sipuleucel-T behandelt werden. Die tatsächlichen Kosten fallen wesentlich geringer aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
1.693.628.676,36€ bis 1.699.154.946,68€⁴

Geben Sie in Tabelle 1-16 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)

Tabelle 1-16: 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	Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.	Männliche Erwachsene Männer mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem metastasierendem (nicht viszeralem) kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	1.588,46€ bis 6.769,89€	31.330.785,04€ bis 133.529.310,36€

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

⁴ Dies ist ein theoretischer Wert, der unter der Annahme zustande kommt, dass alle Patienten in der Zielpopulation innerhalb eines Jahres mit Sipuleucel-T behandelt werden. Die tatsächlichen Kosten fallen wesentlich geringer aus.

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)

Sipuleucel-T muss unter Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom hat, verabreicht werden. Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld, in dem Wiederbelebensgeräte jederzeit zur Verfügung stehen, erfolgen.

Eine Dosis Sipuleucel-T enthält mindestens 50×10^6 autologe CD54⁺-Zellen, aktiviert mit PAP-GM-CSF und suspendiert in 250 ml Ringer-Lactat-Lösung, in einem versiegelten, patientenspezifischen Polyolefin-Beutel.

Die empfohlene Behandlung beläuft sich auf 3 Dosen in etwa zweiwöchigen Abständen. Jeder Dosis Sipuleucel-T geht eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Infusionstermin voraus. Vor der ersten Leukapherese sollte ein großes Blutbild (CBC) erstellt werden, wobei die Werte innerhalb der für die lokale Einrichtung akzeptablen Bereiche liegen sollten. Zusätzliche CBC-Tests können entsprechend den lokalen Bestimmungen durchgeführt werden.

Falls bei einem Patienten eine geplante Sipuleucel-T-Infusion aus irgendeinem Grund nicht durchgeführt werden kann, muss der Patient einer zusätzlichen Leukapherese unterzogen werden, wenn die Behandlung weitergeführt werden soll.

Um die potenziellen akuten Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost und/oder Fieber zu minimieren, wird empfohlen, die Patienten ungefähr 30 Minuten vor der Verabreichung von Sipuleucel-T oral mit Paracetamol und einem Antihistaminikum vorzubehandeln. Die Paracetamol- und Antihistaminikum-Dosen sollten entsprechend den örtlichen Gepflogenheiten verabreicht werden.

Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann die Infusion je nach dem Schweregrad der Reaktion unterbrochen oder verlangsamt werden. Eine geeignete medikamentöse Therapie, die aus Paracetamol, intravenösen H1- und/oder H2-Blockern und niedrig dosiertem intravenösem Pethidin bestehen könnte, sollte nach Bedarf verabreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (Natriumchlorid, Natriumlactat, Kaliumchlorid, Kalziumchlorid).

Sipuleucel-T ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

- Sipuleucel-T ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.
- Im Falle einer akuten Infusionsreaktion kann, abhängig vom Schweregrad der Reaktion, entweder die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion abgebrochen werden. Je nach Bedarf ist eine geeignete medikamentöse Therapie zu verabreichen.
- Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen sollten engmaschig überwacht werden.
- Die Verabreichung von Sipuleucel-T sollte bei Patienten mit einer aktiven systemischen Infektion verschoben werden, bis diese abgeklungen ist.
- Sipuleucel-T sollte bei Patienten mit embolischen und thrombotischen Ereignissen in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden.
- Bei immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten unter systemischer Immunsuppressionstherapie, ist Sipuleucel-T nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen/Risiko-Verhältnisses mit Vorsicht einzusetzen. Für diese Patienten liegen keine Daten vor.