

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Abirateronacetat wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 18. Dezember 2012 hat Abirateronacetat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. Januar 2013, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Abirateronacetat mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„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.“

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A13-06) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Abirateronacetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zugelassenes Anwendungsgebiet (neues 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.

Weitere zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms für Patienten, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, zugelassene Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Hormonablativ Wirkstoffe, Glucocorticoide.

Kriterien nach Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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-Gradig) 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach Kapitel 5 § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel
Zur antihormonellen Behandlung des Prostatakarzinoms zugelassen sind LHRH (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)-Analoga (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin), GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon)-Antagonisten (Abarelix, Degarelix), nichtsteroidale Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid) und steroidale Antiandrogene (Cyproteronacetat). Zur supportiven Behandlung von Tumorerkrankungen besitzen Glucocorticoide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) allgemeine Zulassungen.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

3. Im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: Für Abirateronacetat liegt für die Best-Supportive-Care-Patientengruppe ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 29. März 2012) und für Cabazitaxel für die Best-Supportive-Care-Patientengruppe ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (Beschluss vom 29. März 2012). Die Beschlüsse beziehen sich auf ein späteres Therapiestadium als das vorliegend zu bewertende Anwendungsgebiet (Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt) und bleiben daher ohne Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Das kastrationsresistente Stadium ist definiert durch das Vorliegen dreier konsekutiver PSA-Anstiege (zwei Werte mindestens 50 % über dem Nadir), bei Serum-Testosteronwerten im Kastrationsbereich (< 20 - 50 ng/dl) und PSA-Progression trotz Absetzen der Antiandrogene für mindestens 4 bis 6 Wochen bzw. trotz sekundärer Hormonmanipulation und/oder klinischer Progression von Knochen- und/oder Weichteilmetastasen¹. Die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation (mit LHRH-Analoga, GnRH-Antagonisten und/oder Antiandrogenen) unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Für die vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten mit PSA- und/oder radiographischer Krankheitsprogression unter konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten) die sich im asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium befinden, stellt die Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation eine zweckmäßige Therapie dar. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen, die die Fortführung der konventionellen Androgenentzugstherapie in der vorliegenden Therapiesituation empfehlen. Die Intensivierung der Therapie durch die Hinzufügung von Antiandrogenen (kombinierte, maximale Androgenblockade) hat für die nichtsteroidalen Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden und wird daher nur nach individueller Abwägung als Therapieoption angesehen.²
5. Die Antiandrogene Bicalutamid und Flutamid unterliegen jeweils einem Festbetrag und werden als wirtschaftliche Therapien eingestuft.

Die zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

¹ z.B. Retz M., Gschwend J. E., Tumorthherapie in der Uroonkologie, Springer 2010; Heidenreich A., Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology 2011.

² Wirth M. et al., Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 – 1. Aktualisierung, 2011, S. 166.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Abirateronacetat auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)“ handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird, unterstützt von einer Verzögerung des Auftretens eines schwerwiegenden Krankheitssymptoms (schwerer Schmerz).

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie „COU-AA-302“ vor. Es handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, zweiarmige, doppelverblindete Phase-III-Studie. Die Patienten im Prüfarm (n = 546) erhielten einmal täglich 1000 mg Abirateronacetat und zweimal täglich je 5 mg Prednison/Prednisolon; im Kontrollarm (542 Patienten) wurde einmal täglich Placebo und zweimal täglich je 5 mg Prednison/Prednisolon verabreicht. Die Studienmedikation wurde protokollgemäß bis zum Auftreten einer bestätigten radiografischen und/oder eindeutigen klinischen Progression fortgeführt. Eine eindeutige klinische Progression war definiert als entweder Tumorschmerzen, die zum Beginn einer anhaltenden Opiattherapie führten oder die Notwendigkeit zur unverzüglichen Chemotherapie bzw. Strahlentherapie bzw. chirurgischen Intervention wegen Komplikationen aufgrund Tumorprogression oder die Verschlechterung des Allgemeinzustands (Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status, ECOG-PS) auf Grad 3 oder schlechter. Neben der randomisiert zugeteilten Studienmedikation waren unterschiedliche Begleitbehandlungen erlaubt. Bisphosphonate waren als Begleitmedikation zugelassen, sofern die Medikation bereits vor Studienbeginn begonnen wurde. Während der Studie wurden 222 (41,0 %) der Patienten im Abirateronacetat-Arm gegenüber 200 (37,0 %) der Patienten im Placebo-Arm mit Arzneimitteln zur Behandlung von Knochenerkrankungen behandelt (insbesondere mit Bisphosphonaten und zum geringeren Anteil mit Denosumab). Eine begleitende Behandlung mit LHRH-Analoga wurde bei 94 % der 1 088 randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen dokumentiert. Von der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation ist somit für beide Behandlungsarme auszugehen. Beim Auftreten einer Progression beendeten die Patienten die Behandlungsphase mit der Studienmedikation (Abschlussvisite) und konnten eine Therapieeskalation (z.B. Chemo- oder Radiotherapie, aber auch Abirateronacetat) nach Wahl des Studienarztes erhalten; die

Verblindung der Patienten wurde aufrechterhalten. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene als niedrig bewertet. Für die Studie waren vier Analysen geplant; drei Interimsanalysen und eine finale Auswertung. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurden die Ergebnisse zu zwei Interimsanalysen vorgelegt. Diese Analysen beruhen auf dem zweiten und dritten Datenschnitt (20. Dezember 2011 und 22. Mai 2012); die abschließende Auswertung steht noch aus. Nach der zweiten Interimsanalyse wurde am 27. Februar 2012 entschieden, die Studie zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts vorzeitig zu entblenden und allen Patienten des Placeboarms einen Therapiewechsel zu Abirateronacetat (Crossover) zu ermöglichen. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatte ein großer Teil der Patienten die Behandlung bereits beendet oder abgebrochen (380 (69,6 %) der im Abirateronacetat-Arm randomisierten Patienten und 456 (84,1 %) der im Kontrollarm randomisierten Patienten). Nach der Abschlussvisite zum Ende der Behandlungsphase wurden der ECOG-PS, der Gebrauch von Opiattherapien, die Folge-therapien und das Gesamtüberleben über die Nachbeobachtungszeit weiter erhoben. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des dritten Datenschnitts herangezogen.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie wird mit insgesamt 1 088 Patienten (546 im Abirateron-Arm, 542 im Vergleichsarm) als zu gering für einen „Beleg“ eingestuft.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in Studie COU-AA-302 als Ko-primärer Endpunkt erhoben. Die Verzerrung der ITT-Auswertung durch Crossover-Patienten wird zum Erhebungszeitpunkt (dritter Datenschnitt) als gering eingeschätzt. Die mediane Überlebenszeit war für die im Abirateronacetat-Arm randomisierten Patienten mit 35,3 Monaten statistisch signifikant um 5,2 Monate länger als für die im Kontrollarm randomisierten Patienten. Für den Endpunkt Mortalität wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Abirateronacetat als beträchtlich da gegenüber einer alleinigen konventionellen Androgendeprivation eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird.

Morbidität

Schmerz

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

In Studie COU-AA-302 wurde der Endpunkt „schwerer Schmerz“ über den Beginn einer Opiattherapie erfasst und über die Behandlungsphase hinaus bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben. Es wurden keine Subgruppenanalysen vorgelegt. Der Beginn einer Opiattherapie ist abhängig von institutionellen Vorgaben, dem Versorgungskontext und der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Es zeigt sich für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Die Vermeidung oder Verringerung von schweren Schmerzen ist patientenrelevant. Die Ergebnisse für den Endpunkt „schwerer Schmerz“, operationalisiert über die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, werden für Abirateronacetat als eine Verzögerung des Auftretens eines schwer-

wiegenden Krankheitssymptoms bewertet, die den für den Endpunkt Gesamtüberleben nachgewiesenen beträchtlichen Zusatznutzen stützen.

Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)

Der Endpunkt Schmerz wurde als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Daten über den Zeitpunkt der Progression hinaus liegen nicht vor. Es liegen Auswertungen für die Operationalisierungen „Zeit bis zur bestätigten Schmerzprogression“, „stärkster Schmerz“, „Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ vor. Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt. Da keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des jeweiligen Responsekriteriums sowie zur Beeinflussung der Response durch den Analgetikagebrauch vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Schmerz die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures(MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für die Endpunkte „stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie

Die Therapieentscheidung zum Beginn einer Chemotherapie erfolgte in der vorliegenden Studie nicht aufgrund prospektiv festgelegter Kriterien, sondern aufgrund der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Es liegen keine verwertbaren Daten vor, bei welchem Anteil der Patienten der Beginn einer Chemotherapie aufgrund einer patientenrelevanten symptomatischen Krankheitsprogression erfolgte und bei welchem Anteil aufgrund nicht unmittelbar patientenrelevanter Ereignisse, wie erhöhter Biomarker-Werte oder radiografischer Progression. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie“ ist daher in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands

In Studie COU-AA-302 wurde die Verschlechterung des Allgemeinzustands über die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands um mindestens eine ECOG-PS-Stufe erfasst und über die Behandlungsphase hinaus bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit erhoben. Der ECOG-Performance-Status ist eine Skala, um den Allgemeinzustand und die Prognose des Patienten näherungsweise einzuschätzen und bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Als Instrument zur Erfassung und Bewertung von Therapieeffekten wird der ECOG-Performance-Status durch den G-BA als nicht ausreichend valide bewertet. Der Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands“, operationalisiert über die Verschlechterung des ECOG-Performance-Status von mindestens einer Stufe, ist daher für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Lebensqualität

In Studie COU-AA-302 wurden mit dem im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom validierten Patientenfragebogen FACT-P Daten zur krankheitsspezifischen Lebensqualität bis zum Auftreten einer die Behandlungsphase beendenden Progression erhoben. Daten über den Zeitpunkt der Progression hinaus liegen nicht vor. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem Tumorerkrankungs-übergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer Prostatakarzinom-

spezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse für die Gesamtskala (FACT-P) zugrunde gelegt. Neben Auswertungen zu den Mittelwertunterschieden liegen Auswertungen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität“ vor. Subgruppenanalysen wurden nicht vorgelegt. Da zum Responsekriterium der Verschlechterung von 10 Punkten keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz vorliegen, werden der Bewertung des Endpunktes Lebensqualität die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (MMRM-Auswertung für die ITT-Population). Es zeigt sich für den Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ ein statistischer Vorteil für Abirateronacetat. Hinsichtlich der klinischen Relevanz der Ergebnisse bestehen unterschiedliche Auffassungen. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Abirateronacetat stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. Im Abirateronacetat-Arm ist sowohl der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate UE), als auch der Anteil an Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Gesamtrate SUE) gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant höher. Aufgrund der durchschnittlich deutlich längeren Behandlungsdauer für Abirateronacetat als für Placebo ist von einer Überschätzung der unerwünschten Ereignisse für Abirateronacetat auszugehen. Dies stimmt mit den Ergebnissen zu Behandlungsdauer-adjustierten Auswertungen (Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses oder auf 100 Patientenjahre berechnete Auswertung) die für einige Nebenwirkungs-Endpunkte vorgelegt wurden, überein. In Hinblick auf die Nebenwirkungen ergeben sich keine Hinweise auf einen größeren Schaden durch unerwünschte Ereignisse für Abirateronacetat, die eine Herabstufung des Ausmaßes Zusatznutzens rechtfertigen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Abirateronacetat keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zu Gesamtmortalität, unterstützt von den Ergebnissen zu dem schwerwiegenden Krankheitssymptom schwerer Schmerz, operationalisiert als Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, werden als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber einer alleinigen konventionellen Androgendepression fest.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegebene Spanne für die Patientenzahlen (12.600 bis 15.000 Patienten) sowie die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne (28.800 bis 78.000 Patienten für das Jahr 2013) zugrunde. Für die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen ist von einer Unterschätzung der Zielpopulation auszugehen, da für die Berechnung der Prävalenz auf Grundlage der Inzidenz eine zu kurze Überlebensdauer (im Median 14 Monate, Kirby et al. 2011) angenommen wird. Die Berechnung des IQWiG führt zu einer Überschätzung der Patientenzahl, da u.a. von einer deutlich höheren mittleren Überlebensdauer ausgegangen wird. Die Diskrepanzen zwischen den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und denen des IQWiG sind vor allem auf unterschiedliche Annahmen hinsichtlich relevanter, aber nur ungenau verfügbarer epidemiologischer Maßzahlen zurückzuführen. Um der Unsicherheit der verfügbaren Daten Rechnung zu tragen, wird daher für die Zielpopulation von einer Spanne von 15 000 bis 28 800 Patienten ausgegangen.

2.3 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) mineralokortikoide Nebenwirkungen (wie Flüssigkeitsretention/Ödeme, Hypokaliämie, Bluthochdruck), Hepatotoxizität und kardiovaskuläre Nebenwirkungen (wie Arrhythmien, Angina pectoris, Herzinsuffizienz) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse adressiert.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2013).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Abirateronacetat wird die entsprechend der Fachinformation für Zytiga[®] (Stand: Januar 2013) empfohlene Dosierung von einmal täglich 1000 mg zugrunde gelegt. Im Beschluss ist der in der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesene Preis, sowie der AVP auf Basis des Erstattungsbetrags angegeben.

Für die Begleitbehandlung mit Prednison oder Prednisolon wird die einmal tägliche Gabe von 10 mg zugrunde gelegt. Prednisolon ist in Tabletten zu jeweils 10 mg erhältlich, für die ein Festbetrag von 17,29 € für die 100-Stück-Packung besteht.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation für Abirateronacetat soll die medizinische Kastration mit einem LHRH-Analagon während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Dies entspricht der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Daher wird sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem LHRH-Analogon angenommen und auf die Darstellung der Kosten für die GnRH-Antagonisten verzichtet. Wirtschaftlichste Therapie ist die einmal jährliche Applikation von Histrelin als subkutanes Depot-Implantat (Vantas® 50 mg Implantat). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde über das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation hinaus gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) festgelegt. Der Berechnung der Therapiekosten für die maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen wurde eine Tagesdosis von 50 mg für Bicalutamid bzw. 750 mg für Flutamid zugrunde gelegt. Für beide Wirkstoffe bestehen jeweils Stufe I-Festbeträge. Der Festbetrag für die größte Packungsgröße für Bicalutamid mit 90 Stück zu jeweils 50 mg ist auf 174,89 € festgesetzt, für Flutamid mit 84 Stück zu jeweils 250 mg auf 37,14 €.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Prostatakarzinom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum Kapitel 1 VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 6. August 2012, eingegangen am 7. August 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 1. Oktober 2012 statt. Nach der Zulassungsempfehlung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner

Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie überprüft und unverändert bestätigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 15. Januar 2013 fristgerecht beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage des Dossiers für den Wirkstoff Abirateronacetat für das neu zugelassene Anwendungsgebiet ist gemäß Kapitel 5 § 8 Satz 1 Nr. 2 VerfO der 15. Januar 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2013 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Mai 2013 mit der Bewertung der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen, insbesondere zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu den Nebenwirkungen, beauftragt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. September 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach CHMP Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2013	Feststellung der formalen Vollständigkeit
AG § 35a	21. Mai 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Nachbeauftragung des IQWiG
AG § 35a	4. Juni 2013 18. Juni 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2013	Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken