

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abirateronacetat (Zytiga®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatische oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	71
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	95
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	104
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	107
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	115
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	116
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zugelassene Wirkstoffe in der Indikation des fortgeschrittenen PCa nach Versagen primärer ADT	25
Tabelle 3-2: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zu den Studienendpunkten	30
Tabelle 3-3: Inzidenz (n) von PCa in Abhängigkeit vom Alter	34
Tabelle 3-4: Inzidenz von PCa (Rate pro 100.000) in Abhängigkeit vom Alter	35
Tabelle 3-5: Übersicht zu vorhandenen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des PCa in Deutschland für das Jahr 2008	37
Tabelle 3-6: Änderung der Inzidenz und Prävalenz des PCa in Deutschland über die nächsten 5 Jahre - Vergleich Dossier 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) und Schätzung der Agentur Pharmametrics (Pharmametrics GmbH, 2012)	39
Tabelle 3-7: Anteil metastasierter PCa-Patienten in der PCa-Patienten Population	41
Tabelle 3-8: Prävalenz des CRPC in Studienpopulationen	43
Tabelle 3-9: Prävalenz des mCRPC in Studienpopulationen	43
Tabelle 3-10: Registeranalyse ProstaWeb	45
Tabelle 3-11: Überleben bei Patienten mit metastasiertem PCa	46
Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC) anhand der Prävalenzen der Vorstadien für das Jahr 2012	46
Tabelle 3-13: Entwicklung der Prävalenz des mCRPC und der Mortalität in Deutschland über die nächsten 5 Jahre nach 2010	47
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	49
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	76
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	84

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... 85

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind..... 102

Tabelle 3-25: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans in Bezug auf Pharmakovigilanz Aktivitäten..... 108

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Therapieverlauf des PCa erstellt nach Attard et al. (Attard et al., 2008; Attard et al., 2009).....	16
Abbildung 2: Stadienabhängige Therapiemöglichkeiten des PCa, adaptiert nach (Wolff, 2009).....	22
Abbildung 3: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle von PCa sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard), Deutschland 2000 – 2008, ICD-10 C61	33
Abbildung 4: Altersverteilung der Neuerkrankungen (n) von PCa, 2000-2008	34
Abbildung 5: Altersverteilung der Neuerkrankungen von PCa (Rate pro 100.000), 2000-2008.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone (Adrenokortikotropes Hormon)
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ALK-P	Alkalische Phosphatase
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
CaPSURE	Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (US Amerikanische Datenbank mit Versorgungsdaten zum PCa)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRPC	Castration Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP17	Cytochrom P450 17 (17 α -Hydroxylase/C17, 20-lyase)
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
DDD	Defined Daily Dose
EAP	Early Access Program
EAU	European Association of Urology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases

IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQUO	Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V.
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinische Krebsregister
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAB	Maximale Androgenblockade
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
mCRPC	metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
Netto-AVP	Netto-Apothekenverkaufspreis
PCa	Prostate Cancer (Prostatakarzinom)
PCTCG	Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group
P/P	Prednison oder Prednisolon
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSA-DT	PSA-Doubling Time (PSA-Verdopplungszeit)
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (radiografisches progressionsfreies Überleben)
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SRE	Skeletal-Related Events (Skelettbezogene Komplikationen)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Nennwert)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon (P/P) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie (ADT), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT (Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund der von Janssen-Cilag gestellten Beratungsanfrage vom 6. August 2012 (Janssen-Cilag GmbH, 2012) fand am 1. Oktober 2012 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Abirateronacetat im zu bewertenden Anwendungsgebiet statt (2012-B-043). In dieser Beratung wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT oder gegebenenfalls die kombinierte, maximale Androgenblockade (MAB) mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)“ festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a). Diese zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich auf das von Janssen-Cilag im Juni 2012 bei der European Medicines Agency (EMA) eingereichte Anwendungsgebiet, das von der EMA am 15. November 2012 mit der „positive opinion“ des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) und am 18. Dezember 2012 mit der Genehmigung für eine Änderung der Zulassung nach Typ 2 (Type 2 Variation) bestätigt wurde, jedoch mit leicht angepasstem Wortlaut. Der G-BA wurde über die angepasste Formulierung informiert und hat in seinem Schreiben vom 27. November 2012 bestätigt, dass eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht angezeigt ist (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012b). Weiter wurde vom G-BA entschieden, dass es Janssen-Cilag für die Darstellung des Zusatznutzens im Dossier freigestellt ist, den Zusatznutzen von Abirateronacetat entweder gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT, der MAB mit nachfolgendem Antiandrogenentzug oder gegenüber beiden Therapien nachzuweisen, und nur im letzten Fall ergibt sich eine Unterteilung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Patientengruppen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a).

Unter konventioneller ADT ist in diesem Fall die ADT durch operative oder medikamentöse (LHRH-Analoga, Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten) Kastration zu verstehen, für die in diesem Dossier der Begriff der primären ADT verwendet wird. Die primäre ADT, die Ausweitung der primären ADT zur MAB und ein der MAB nachfolgender Antiandrogenentzug werden im weiteren Verlauf des Dossiers vereinfacht zur ADT zusammengefasst. Die ADT beschreibt somit die Behandlungskaskade, die durchgeführt worden sein muss, bevor der Patient per definitionem das Krankheitsstadium des mCRPC erreicht hat, wie es das Anwendungsgebiet von Abirateronacetat darstellt.

Janssen-Cilag weist in diesem Nutzendossier den Zusatznutzen von Abirateronacetat gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT (LHRH-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie) nach. In den folgenden Erläuterungen und anhand der vorhandenen Evidenz wird dargestellt, weshalb eine MAB mit nachfolgendem Antiandrogenentzug keine geeignete therapeutische Option für diese Patientenpopulation darstellt und deshalb nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Abirateronacetat im Anwendungsgebiet ist.

Im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Abirateronacetat gibt es bisher keine regulär angewandte Standardtherapie, so dass es keinen einzelnen Wirkstoff gibt, der als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt werden kann. Die Auswirkungen einer Beendigung der primären ADT im Stadium des mCRPC sind bisher nur unzureichend untersucht, weshalb nach der aktuell geltenden S3-Leitlinie die Beibehaltung dieser Therapie auch in diesem Stadium empfohlen wird (Wirth et al., 2011).

In der deutschen S3-Leitlinie, den europäischen Leitlinien und der Einschätzung der European Association for Medical Oncology (ESMO) gibt es für die Therapie von mCRPC-Patienten in diesem Erkrankungsstadium keine Therapieempfehlung mit belastbarem Empfehlungsgrad und hohem Evidenzlevel (Dutch Urological Association (DUA), 2007; National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C), 2008; Horwich et al., 2010; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Bei symptomatischen Patienten wird auf die Chemotherapie verwiesen, bei asymptomatischen und mild symptomatischen Patienten kann eine Chemotherapie angeboten werden, dabei sollte jedoch insbesondere der Wille des Patienten und der Nutzen gegenüber möglichen Nebenwirkungen gut abgewogen werden. Bei mCRPC-Patienten handelt es sich um Patienten in einer palliativen Therapiesituation, in der dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle eine herausragende Bedeutung zukommt. Aus diesem Grund soll, nach Meinung des G-BA, den Patienten, die keine Symptome oder nur milde Symptome haben, eine Chemotherapie mit Docetaxel (noch) nicht zugemutet werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a).

Bei der in Frage kommenden Patientenpopulation handelt es sich um mCRPC-Patienten, bei denen eine Kastrationsresistenz bereits festgestellt wurde. Die Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Zulassungsstudie für Abirateronacetat in diesem Anwendungsgebiet (COU-AA-302) spiegeln diese Patientenpopulation direkt wider und setzen eine Kastrationsresistenz voraus, die entsprechend den aktuell gültigen Leitlinien (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012) definiert war. Bei Patienten, die sich im Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) befinden, muss der Testosteronspiegel zuerst durch eine operative bzw. medikamentöse Kastration auf <50 ng/dL ($<1,7$ nM/L) gesenkt worden sein. Zudem muss bei einem sich weiterhin unterhalb des Kastrationsniveaus befindlichen Serumtestosteronspiegel im weiteren Verlauf ein Progress nach Absetzen einer vorhergehenden Antiandrogentherapie, dem sogenannten Antiandrogenentzug, stattgefunden haben, was auch die Erweiterung einer vorher durchgeführten primären ADT zu einer kombinierten MAB einschließt. Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, kann vom Stadium des CRPC gesprochen werden. Um Patienten in die Zulassungsstudie einschließen zu können, mussten genau diese Kriterien, die das Stadium des CRPC definieren, erfüllt sein, d.h. auch bei den Studienpatienten musste zuvor ein vollständiger Antiandrogenentzug und damit auch eine MAB nach primärer ADT durchgeführt worden sein. Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie COU-AA-302 für Abirateronacetat in dieser Indikation spiegeln die Kriterien zur Definition des CRPC also direkt wider.

Die Leitlinien zeigen zudem, dass die MAB zwar eine Therapieoption des progredienten und ggf. auch metastasierten Prostatakarzinoms (PCa) darstellt, allerdings nur im Stadium des

noch hormonsensitiven PCa vor dem Erreichen des Stadiums des CRPC. Hierzu existiert eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2000 (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG)-Meta-Analyse), die den Effekt der MAB im Hinblick auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei PCa-Patienten im Vergleich zu einer medikamentösen primären ADT untersucht hat (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG), 2000). In den in dieser Meta-Analyse analysierten Studien waren überwiegend Patienten eingeschlossen, die ein progredientes oder metastasiertes PCa hatten (ca. 80%). Allerdings setzten sich die analysierten Studienpopulationen ungefiltert aus Patienten mit überwiegend hormonsensitivem und nur teilweise auch mit kastrationsresistentem und hormonrefraktärem PCa zusammen. Zudem wiesen ca. 20% der Patienten lediglich ein lokal fortgeschrittenes, nicht metastasiertes PCa auf. Diese Meta-Analyse war folglich nicht dafür angelegt und auch nicht geeignet, die Wirksamkeit der MAB im Stadium des mCRPC nachzuweisen; der Vergleich der Wirksamkeit der MAB erfolgte in dieser Analyse gegenüber einer primären medikamentösen ADT, also der Standardtherapie im Stadium des hormonsensitiven PCa. In der PCTCG-Meta-Analyse konnte für die betrachtete Patientenpopulation ein nicht signifikanter, etwa zweiprozentiger Vorteil im 5-Jahres-Überleben für Patienten nachgewiesen werden, die eine MAB erhalten hatten. Dabei ergab sich in einer Subgruppenanalyse der MAB unter Verwendung von Flutamid oder Nilutamid (welches in Deutschland nicht angewendet wird) ein signifikanter 5-Jahres-Überlebensvorteil zugunsten der MAB von 3%. Demgegenüber zeigte sich infolge einer MAB mit Cyproteronacetat als steroidalem Antiandrogen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben der Patienten als dies unter primärer ADT der Fall war. Insgesamt fiel ein Trend zu mehr Nebenwirkungen in der Gruppe der Patienten auf, die mit einer MAB behandelt worden waren (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG), 2000). Eine randomisierte Studie, die die MAB bei Patienten mit einem mCRPC im Hinblick auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens untersucht hat, existiert nicht.

Basierend auf den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie kommt die MAB zwar als mögliche Primärtherapie bei Patienten mit einem progredienten, aber noch hormonsensitiven und androgenabhängigen PCa in Frage, es existiert jedoch keine Empfehlung für eine MAB als Therapieoption im Stadium des mCRPC (Wirth et al., 2011). Zusätzlich verweist die deutsche S3-Leitlinie darauf, dass Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration vor einer Therapieentscheidung darüber aufgeklärt werden sollten, dass eine MAB mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden ist (Wirth et al., 2011). Aufgrund des geringen Überlebensvorteils durch eine MAB im Vergleich zu einer Therapie mit LHRH-Analoga und –Antagonisten bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität kommen alle drei Quell-Leitlinien, die in der deutschen S3-Leitlinie berücksichtigt wurden, zu dem Schluss, dass eine MAB nicht Therapie erster Wahl im Stadium des metastasierten PCa ist (Dutch Urological Association (DUA), 2007; National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C), 2008; Heidenreich et al., 2012). Berücksichtigt man zusätzlich, dass eine notwendige Voraussetzung für die Diagnose eines mCRPC basierend auf der deutschen S3-Leitlinie auch die Durchführung eines Antiandrogenentzugs und damit auch einer vorherigen MAB darstellt bzw. laut European Association of Urology (EAU)-Guidelines auch bereits eine weitere sekundäre hormonelle Manipulation stattgefunden haben

sollte (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012), wird deutlich, dass die MAB keine Therapieoption im Stadium des mCRPC darstellt. Die MAB wird sowohl von der deutschen S3-Leitlinie als auch den EAU-Leitlinien lediglich als eine therapeutische Option bei Progress unter primärer ADT, also im Stadium einer noch bestehenden Hormonsensitivität und nicht im Stadium des CRPC empfohlen, bzw. als mögliche Alternative (unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen) zu einer primären ADT im hormonsensitiven Stadium genannt und daher auch im klinischen Alltag in der Regel nicht bei Patienten mit einem mCRPC, sondern lediglich bevor dieses Stadium erreicht ist, angewandt. Es existieren weder eine ausreichende Evidenz noch Real-Life-Daten, die die Anwendung einer MAB bei mCRPC-Patienten unterstützen. Folglich kann die MAB keine zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat in dieser Indikation darstellen.

Bei einem Teil der Patienten werden im Zeitraum bis zum Beginn einer Chemotherapie bei weiterer Progredienz der Erkrankung verschiedene sekundäre und tertiäre hormonelle Manipulationen und weitere Therapieversuche durchgeführt, für diese liegt jedoch keine Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und weiterer patientenrelevanter Endpunkte vor. Lediglich für eine Anwendung von Kortikosteroiden wie z.B. Prednison als hormonmanipulative Maßnahme konnte eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte (z.B. Schmerz), jedoch keine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Zugelassene Therapien in dieser Indikation, die das Gesamtüberleben und weitere patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, existieren nicht. In der Regel erfolgt daher bei den meisten mCRPC-Patienten, die noch asymptomatisch oder mild symptomatisch sind, ein abwartendes Vorgehen unter Beibehalten der ADT, so dass dies die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat darstellt. Während dieses abwartenden Vorgehens erfolgen neben der primären ADT intermittierend oder dauerhaft weitere therapeutische Maßnahmen und medikamentöse Therapien, die sich an den Symptomen des Patienten bzw. seiner Tumorlast und den Metastasenlokalisationen orientieren, z.B. die Anwendung knochenaktiver Substanzen bei Vorhandensein von Knochenmetastasen oder von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei tumorbedingtem Schmerz sowie operative palliative Maßnahmen bei lokalen Tumorkomplikationen. Ein abwartendes Vorgehen unter Beibehalten der primären ADT inkludiert auch diese intermittierend oder dauerhaft eingesetzten Therapien, die jedoch das Gesamtüberleben des Patienten nicht beeinflussen.

Basierend auf den obigen Ausführungen kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat in der zu bewertenden Indikation folglich nur das abwartende Vorgehen unter Beibehalten der primären ADT in Frage.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 3.1 wurden deutsche und europäische Leitlinien und Therapieempfehlungen zur Behandlung des PCa der Dutch Urological Association (DUA, <http://www.oncoline.nl/>), der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF, <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>), der ESMO (www.esmo.org/), der EAU (<http://www.uroweb.org/guidelines/>) und des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, <http://www.nice.org.uk/>) herangezogen sowie ein Überblick über randomisierte Studien im Bereich der MAB von der Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Die Leitlinien wurden internen Datenbanken entnommen und auf den entsprechenden Internetseiten der Organisationen recherchiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Dutch Urological Association (DUA). 2007. Dutch Urological Association - Prostate Cancer. Nation-wide Guideline Version 1.0. Verfügbar: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=575 [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-043, Abirateronacetat Behandlung des Prostatakarzinoms.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012b. Beratungsanforderung 2012-B-043, Abirateronacetat Behandlung des Prostatakarzinoms, Abweichung des Anwendungsgebiets der Positive Opinion von dem der Beratungsanforderung: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- [4] Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., et al. 2012. Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar:

- http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [5] Horwich, A., Parker, C., Bangma, C., et al. 2010. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21 Suppl 5, v129-33.
- [6] Janssen-Cilag GmbH. 2012. Begründung der Position zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Abirateronacetat in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen konventioneller Androgenentzugstherapie.
- [7] National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C). 2008. Prostate cancer: diagnosis and treatment (Full Guideline). Verfügbar: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf> [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [8] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) 2000. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 355, 1491-8.
- [9] Wirth, M., Weissbach, L., Ackermann, R., et al. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). Verfügbar: www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_ProstataCa_Update_2011_Langversion.pdf [Aufgerufen am 29.11.2012].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

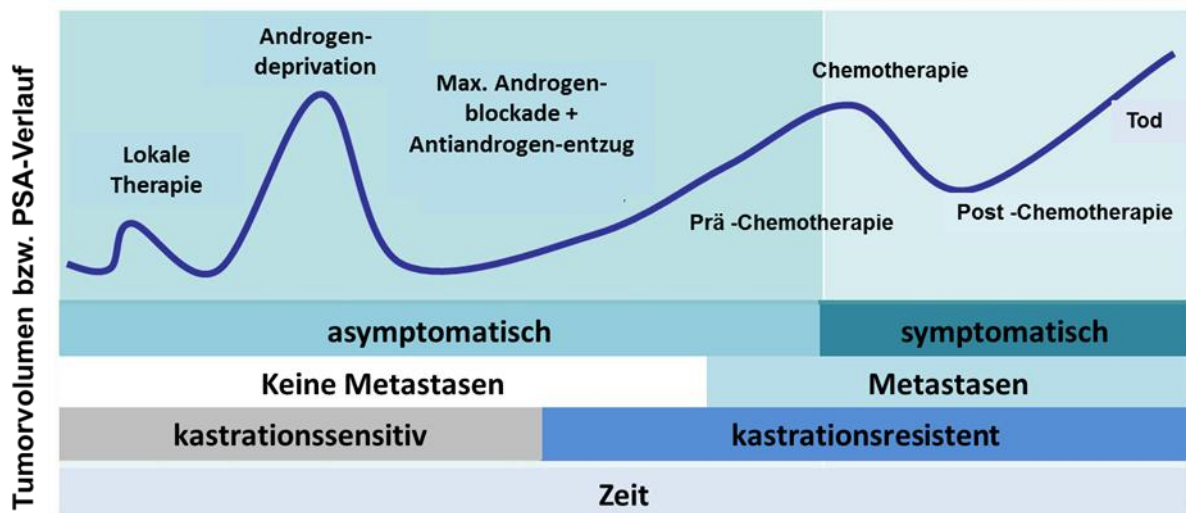
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

In Deutschland ist das PCa mit jährlich ca. 60.000 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und Ursache für ca. 12.000 Todesfälle pro Jahr (International Agency for Research in Cancer (IARC), 2012; Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Nach dem Bronchialkarzinom (ICD 162) und Kolonkarzinom (ICD 153/154) stellt das PCa die häufigste krebisbezogene Todesursache bei Männern dar (Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 2007). Das PCa ist typischerweise eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters und tritt vor allem bei über 60-jährigen Männern auf. Das Risiko, an einem PCa zu erkranken, wird durch ethnische Zugehörigkeit, Lebensstil und genetische Faktoren beeinflusst (Carter et al., 1993; Prostate Cancer Foundation (PCF), 2012). Während eine Diagnose der Erkrankung in einem lokal begrenzten Stadium, verbunden mit einer rechtzeitigen Intervention, die Überlebenschancen erhöht (Lu-Yao und Yao, 1997; Weissbach und Altwein, 2009; Jemal et al., 2010), ist die Überlebensrate bereits im lokal fortgeschrittenen und lymphknotenpositiven Stadium aufgrund eines erhöhten Rezidivrisikos deutlich reduziert. Im metastasierten Stadium ist eine Heilung des Patienten dann nicht mehr möglich, d.h. der Patient befindet sich in einer palliativen Therapiesituation (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2010). Ein lokal begrenztes PCa im Stadium T1-2 N0 M0 (American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2009) kann zunächst über einige Jahre unbemerkt bestehen und zeigt meist einen langsam progredienten Krankheitsverlauf verbunden mit einer hohen Überlebenschancen von mindestens 92% über fünf Jahre bzw. 76% über zehn Jahre (Gondos et al., 2007; Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann sich der Tumor ausdehnen und zum lokal fortgeschrittenen Stadium mit oder ohne lymphogene Metastasierung (T3-4 N0/N1 M0) und teilweise symptomatischer Manifestation entwickeln. Patienten, bei denen im weiteren Verlauf nach primär kurativ intendierter Operation oder Bestrahlung eines PCa ein Lokalrezidiv diagnostiziert wird, werden abhängig von der vorangegangenen lokalen Therapie zunächst mit einer Salvage-Therapie mit weiterhin kurativer Intention behandelt, d.h. es erfolgt eine chirurgische Therapie nach primärer Bestrahlung oder aber eine Strahlentherapie nach primärer Operation.

Obwohl der überwiegende Teil der Patienten in einem lokal begrenzten Stadium diagnostiziert wird, ist im weiteren Verlauf der Erkrankung, aber auch bereits primär die Diagnose eines lymphogen regional metastasierten PCa (N1) oder eines fernmetastasierten Stadiums (M1a,b,c) möglich (Prostate Cancer Foundation (PCF), 2012). Im Stadium des lymphogen regional metastasierten PCa (N1) liegt ein Befall der regionären Lymphknoten vor. Beim metastasierten PCa (M1) sind entweder nicht-regionale Lymphknoten (M1a), Knochen (M1b) oder weitere Organe (M1c) einzeln oder in Kombination betroffen (American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2009; Heidenreich et al., 2012a). Der Patient befindet sich dann in einer palliativen Situation, in der keine weitere kurative Therapieoption mehr gegeben ist.



Einige Patienten können bei Diagnosestellung Metastasen aufweisen und trotzdem kastrationssensitiv sein.

Abbildung 1: Therapieverlauf des PCa erstellt nach Attard et al. (Attard et al., 2008; Attard et al., 2009)

In der Regel wächst das metastasierte PCa anfangs noch hormonsensitiv und androgenabhängig. Daher erfolgt in diesem Stadium zunächst eine Hormontherapie in Form einer primären ADT (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012a). Dies bedeutet, dass entweder eine chirurgische Kastration, also eine operative Entfernung des hormonproduzierenden Hodengewebes als überwiegendem Ort der Androgenbiosynthese, durchgeführt wird oder aber durch eine medikamentöse ADT mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten allein oder zeitweise in Kombination mit steroidal und nicht-steroidal Antiandrogenen eine Unterbindung der Androgenbiosynthese im Hoden erreicht wird. Das Ziel der primären ADT ist es, eine Kastration zu erreichen, d.h. den Serumtestosteronspiegel unter das definierte Kastrationsniveau von 20-50 ng/dL abzusenken (Wirth et al., 2011).

Bei Krankheitsprogress trotz vorhandener Kastration unter primärer ADT erfolgt in der Regel zunächst die Ausweitung der Therapie zu einer MAB, die bei ca. der Hälfte der Patienten noch zu einer Verzögerung einer Krankheitsprogression führen kann. Bei fehlendem

Ansprechen oder Progress der Erkrankung unter dieser Therapie wird nachfolgend ein Antiandrogenentzug durchgeführt, d.h. ein Absetzen des zuvor hinzugefügten Antiandrogens, da es hierunter bei ca. einem Drittel der Patienten noch zu einer Progressionsverzögerung kommt. Erst wenn all diese Therapieoptionen durchlaufen sind und der Tumor dennoch weiter progredient ist, obwohl sich der Serumtestosteronspiegel weiterhin im Kastrationsniveau befindet, und ein dreimaliger Anstieg des Wertes für das Prostataspezifische Antigen (PSA) festgestellt wurde, ist das Stadium des CRPC erreicht (Wolff, 2009; Heidenreich et al., 2012a). Die aktuellen EAU-Leitlinien definieren das Stadium des CRPC anhand folgender Kriterien, 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 muss erfolgt sein, die mit einem Antiandrogen im Rahmen einer MAB behandelt oder unter LHRH-Therapie progredient wurden (Heidenreich et al., 2012a).

Die Bedeutung des Begriffes „kastrationsresistent“ unterscheidet sich nach heutigem Kenntnisstand von der Bedeutung des Begriffes „hormonrefraktär“, der bis vor wenigen Jahren zur Beschreibung dieses Krankheitsstadiums verwendet wurde. Unter anderem infolge der klinischen Entwicklung von Abirateronacetat wird dieses Krankheitsstadium, in dem trotz einer Progredienz der Erkrankung nach operativer oder medikamentöser Kastration des Patienten noch immer eine Hormonsensitivität gegeben ist, nun als kastrationsresistentes Stadium des PCa bezeichnet und nicht mehr als hormonrefraktäres PCa. Folglich wäre das Stadium des hormonrefraktären PCa nach heutigem Wissensstand erst dann erreicht, wenn das Wachstum des Tumors überhaupt nicht mehr über den hormonellen Weg beeinflussbar ist. Dieses Stadium würde sich bei einem primär hormonsensitiven PCa dem Stadium des mCRPC zeitlich anschließen. Im Stadium des mCRPC zeigt sich, trotz antihormoneller Therapie und sich im Kastrationsniveau befindlicher Serumtestosteronspiegel, ein progredientes Wachstums des Tumors, das in den meisten Fällen auch mit einer Entwicklung von Metastasen einhergeht. Im kastrationsresistenten Krankheitsstadium ist aufgrund einer weiterhin bestehenden Sensitivität des Tumors gegenüber der Wirkung von Androgenen infolge einer stärkeren Reduktion der Androgenspiegel eine weitere Beeinflussung des Tumorwachstums möglich. In der frühen Phase des mCRPC sind in der Regel keine oder nur milde Symptome infolge der Tumorerkrankung vorhanden. Im weiteren Verlauf dieses Stadiums, das ca. zwischen sechs und 33 Monate (Yagoda und Petrylak, 1993; Tannock et al., 2004; Chi et al., 2012) bis zum Tod andauern kann, entwickeln sich zunehmende Symptome und Schmerzen, die die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark beeinträchtigen.

Während eine Chemotherapie mit Docetaxel für das mCRPC eine wirkungsvolle Erstlinienbehandlung für symptomatische mCRPC-Patienten darstellt (Bracarda et al., 2011; Wirth et al., 2011), gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für den frühen Einsatz einer Chemotherapie bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung. Auch in der Versorgungsrealität wird Docetaxel überwiegend erst bei symptomatischen Patienten eingesetzt, da die Anwendung einer Chemotherapie häufig mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und damit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität bis hin zu therapieassoziierten Todesfällen einhergeht (Docxcellence GmbH, 2012). Basierend auf den aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012a) kommt bei symptomatischen Patienten als therapeutische Option eine Chemotherapie mit Docetaxel und bei Progress oder anschließendem Rezidiv eine Therapie mit Abirateronacetat oder Cabazitaxel in Betracht. Laut den Empfehlungen der EAU-Leitlinien sollte eine Chemotherapie nicht begonnen werden, solange nicht eine Absenkung des Serumtestosteronspiegels auf unter 32 ng/dL erfolgt ist (Heidenreich et al., 2012a), d.h. eine weitere Absenkung des Testosteronspiegels sollte erfolgen. Da es bisher keine ausreichende Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens infolge eines frühen Beginns einer Chemotherapie bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten gibt, werden Patienten meist erst bei weiterer klinischer (z.B. Schmerz-) oder PSA-Progression einer weiteren Therapie zugeführt. Insbesondere für Patienten, die trotz einer vorhandenen Metastasierung noch einen relativ niedrigen PSA-Wert und keine oder nahezu keine tumorbedingten Schmerzen haben, die sich also in der Regel in einem noch frühen Stadium des mCRPC befinden, existiert aktuell keine adäquate therapeutische Option mit hinreichender Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und weiterer patientenrelevanter Endpunkte.

Charakterisierung der Zielpopulation

Bei mCRPC-Patienten, deren Serumtestosteronspiegel sich mit Hilfe einer ADT im Kastrationsniveau befindet, deren Krankheit aber dennoch ohne Symptome bzw. mit nur milder Symptomatik fortschreitet, gibt es bisher keine effizienten Behandlungsoptionen, für die eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und weiterer patientenrelevanter Endpunkte nachgewiesen wurde, und zur Zeit keine Standardbehandlung (Bracarda et al., 2011; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012a). Nach Ausschöpfen der ADT war bisher die Durchführung einer Chemotherapie der nächste effektive Behandlungsschritt. Um diese von den Patienten in der Regel als belastend empfundene und mit zahlreichen, teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziierte Chemotherapie hinauszuzögern, werden teilweise sekundäre bzw. tertiäre Hormonmanipulationen angewandt, für die es jedoch keine hinreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen und eine Beeinflussung des Gesamtüberlebens der Patienten gibt.

Abirateronacetat gewährleistet in diesem Krankheitsstadium als erster steroidaler und hochselektiver Hemmer des Cytochrom P450 17 (CYP17) eine deutlich stärkere Hemmung der Testosteronproduktion als sie mit einer ADT erreicht werden kann, und ermöglicht so ein weiteres Ansprechen des Tumors auf eine hormonelle Therapie. Unter Abirateronacetat kommt es zu einem Abfall des Serumtestosteronspiegels auf Werte unterhalb der derzeitigen

Nachweisgrenze (<1 ng/dL) (Knudsen und Scher, 2009). Bisher ist Abirateronacetat zugelassen für Patienten im Krankheitsstadium des mCRPC mit einem Progress während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie.

Basierend auf den Ergebnissen einer weiteren Phase-III-Studie (COU-AA-302) zur Therapie mit Abirateronacetat + P/P bei mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, wurde die Zulassung durch die EMA am 18.12.2012 auch in dieser Indikation erteilt. Diese Entscheidung basiert auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie, die eine signifikante Verbesserung beider primärer Endpunkte, des Gesamtüberlebens und des radiografisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P und aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte nachweisen konnten.

Die Zielpopulation, auf die sich dieses Dokument im weiteren Verlauf bezieht, 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. Diese Patienten können klinisch in zwei Gruppen eingeteilt werden, in diejenigen, die sich noch in einer frühen Phase des mCRPC befinden, die noch keine oder nahezu keine tumorbedingten Schmerzen aufweisen und die einen noch relativ niedrigen PSA-Wert haben, und diejenigen, deren Krankheit schon etwas weiter fortgeschritten ist, die sich bereits im mild symptomatischen Stadium befinden und/oder einen höheren PSA-Wert aufweisen. Beide Patientengruppen bedürfen gleichermaßen einer effektiven Therapie, die für diese Patienten jedoch derzeit nicht verfügbar ist, und sollen daher in diesem Dossier gesondert berücksichtigt werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für asymptomatische und mild symptomatische Patienten im Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT, bei den eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, existiert derzeit keine geeignete therapeutische Option. Während für symptomatische Patienten im Stadium des mCRPC die Möglichkeit einer Chemotherapie mit Docetaxel gegeben ist und von den Leitlinien empfohlen wird, gibt es bisher keine adäquate Therapie für asymptomatische und mild symptomatische Patienten. Diese Patienten können klinisch in zwei Gruppen eingeteilt werden, in diejenigen, die sich noch in einer frühen Phase des mCRPC befinden, die noch keine oder nahezu keine tumorbedingten Schmerzen aufweisen und die einen noch relativ niedrigen PSA-Wert haben, und diejenigen, deren Krankheit schon etwas weiter fortgeschritten ist, die sich bereits im mild symptomatischen Stadium befinden und/oder einen höheren PSA-Wert aufweisen. Bisher erfolgt neben weiteren hormonellen

Manipulationen, für deren Anwendung in diesem Krankheitsstadium allesamt keine Evidenz vorliegt, in der Regel ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT. Verschiedene Substanzen wurden bereits in diesem Indikationsbereich in Phase-II- und Phase-III-Studien getestet (z.B. Bevacizumab, Atrasentan, Lenalidomid, Dasatinib, Zibotentan), was den generellen Bedarf für eine geeignete Therapie für diese Patienten zeigt, jedoch wurde aufgrund der fehlenden Effektivität in Bezug auf die Studienendpunkte bisher keines dieser Medikamente in Deutschland zugelassen (<http://www.clinicaltrials.gov/>)

Das frühe Stadium des mCRPC nach Versagen einer ADT besteht in der Regel über mehrere Monate bis Jahre zunächst ohne Symptome bzw. ohne eine ausgeprägte Symptomatik. Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung, wenn es zu einem Fortschreiten der Metastasierung kommt, treten weitere Symptome auf, die die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränken, u.a. Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, skelettale Ereignisse, also z.B. Knochenschmerzen oder Frakturen infolge von disseminierten Knochenmetastasen, Ödeme durch Obstruktion des lymphatischen Flusses aufgrund von Lymphknotenmetastasen, Angstzustände und Depressionen (Wirth et al., 2011). Bei diesen symptomatischen Patienten erfolgt dann in der Regel die Durchführung einer Chemotherapie oder, wenn die Patienten aufgrund der zu erwartenden Toxizitäten oder Komorbiditäten nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen, eine symptomorientierte Therapie. Im weiteren Verlauf ist die Lebensqualität der meisten mCRPC-Patienten nicht nur aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung sondern auch durch die in der Regel umfangreichen notwendigen Behandlungen unter Einschluss zytotoxischer Chemotherapien stark beeinträchtigt (Albertsen et al., 1997; Fujimura et al., 2009; Mehnert et al., 2009).

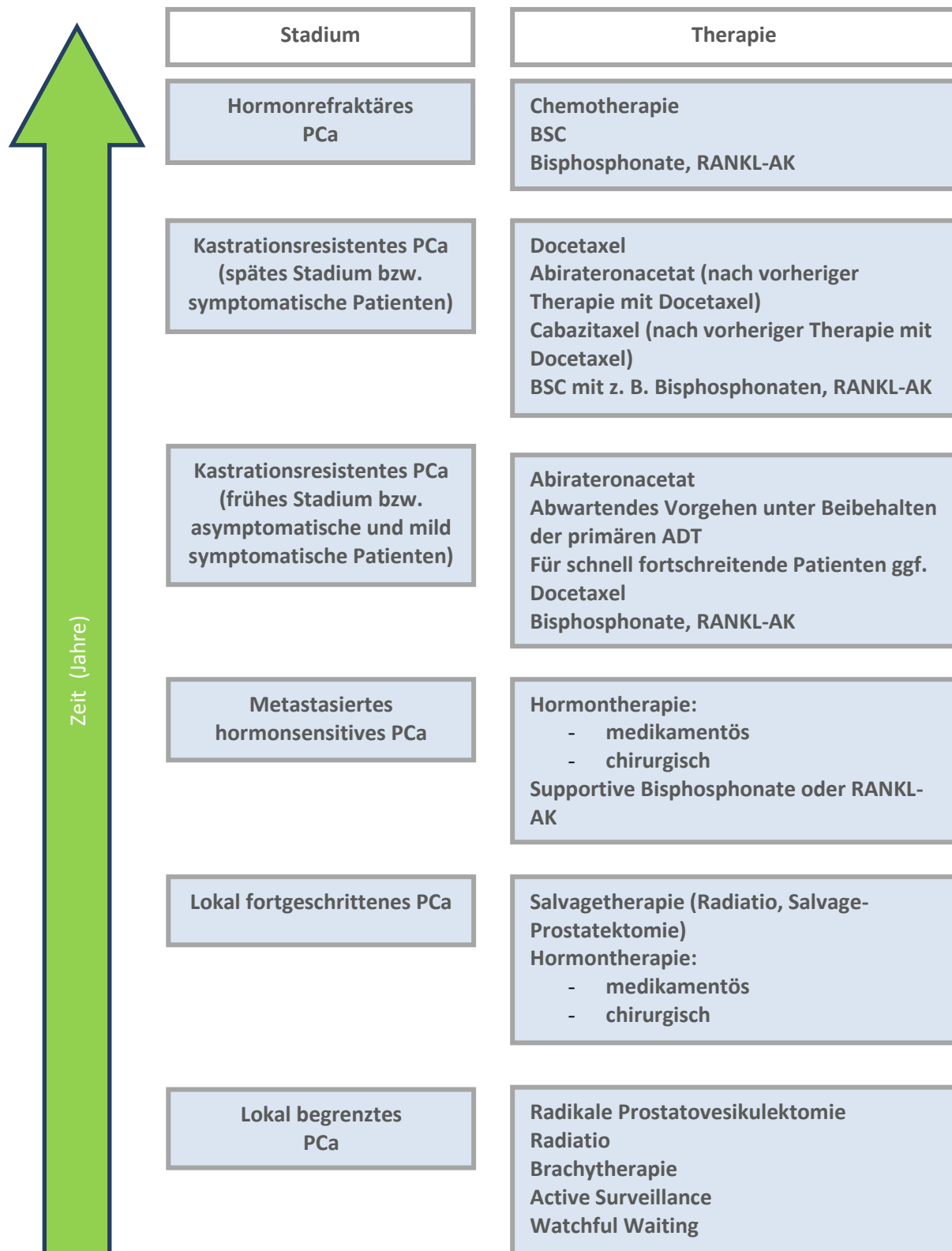
Der Bedarf für diese noch asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten besteht somit neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere hinsichtlich der Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte. Eine signifikante Verbesserung des Endpunktes Gesamtüberleben ist jedoch in Studien, die den Einsatz einer Substanz in einem frühen Krankheitsstadium überprüfen, deutlich schwerer nachzuweisen als in Studien, die eine Substanz erst im späteren Krankheitsverlauf testen, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass effektive Folgetherapien im weiteren Verlauf der Erkrankung angewandt werden, die eine unverfälschte Beurteilung des Gesamtüberlebens und den Nachweis der Effektivität einer einzelnen Therapie erschweren. Deshalb sind auch im Stadium des mCRPC Surrogatendpunkte für ein Therapieansprechen und einen Patientennutzen relevant für den Patienten bzw. zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs und zur Therapiesteuerung.

Für den Patienten ist außerdem neben einer Lebensverlängerung insgesamt insbesondere eine Verbesserung bzw. Erhaltung der Lebensqualität und eine längere Zeit ohne therapie—und tumorbedingte Symptome oder Nebenwirkungen infolge der angewandten und nachfolgenden Therapien entscheidend. Dies zeigt den notwendigen Bedarf an frühzeitig einsetzbaren effektiven und gut verträglichen Therapieoptionen, die dem Patienten eine längere Zeit bei guter Lebensqualität ermöglichen, insbesondere in einem Krankheitsstadium, in dem der Patient noch keine oder nur eine marginale tumorbedingte Symptomatik hat. So ist auch die Verlängerung der Zeit bis zu einer weiteren Progression von Knochenmetastasen, die zu

Komplikationen wie pathologischen Frakturen und deren Folgen und damit einhergehend zu einer zunehmenden Immobilität und Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten führen können, für den Patienten sehr relevant.

Auch die zeitliche Verzögerung einer aufgrund von Tumorschmerzen notwendigen Opiattherapie oder einer wegen weiterer Krankheitsprogression nötigen Chemotherapie sind für den Patienten relevante Aspekte einer Therapie. Dabei spielt für den Patienten sowohl die Verzögerung der Schmerzsymptomatik und des Krankheitsprogresses als auch eine Verzögerung als belastend empfundener und teilweise mit deutlichen Nebenwirkungen behafteten Therapien eine Rolle (Doyle-Lindrud, 2012; Moul und Dawson, 2012; Singer und Srinivasan, 2012). Eine zusätzlich zu einer bereits bestehenden Hormontherapie durchgeführte Chemotherapie hat sowohl physische (häufige und teilweise schwere Nebenwirkungen) (Doyle-Lindrud, 2012; Moul und Dawson, 2012; Singer und Srinivasan, 2012) als auch psychische Konsequenzen für die Patienten (Wahrnehmung eines weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit mangelnden Behandlungsalternativen, Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung) (Cheng und Lee, 2011; Casey et al., 2012; Ervik und Asplund, 2012). Neben Diarrhöen, Haarausfall und Sensibilitätsstörungen treten unter einer Chemotherapie zur Behandlung des metastasierten PCa häufig auch schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Insbesondere die Beeinträchtigung der Knochenmarksreserven infolge einer Chemotherapie mit nachfolgenden Blutbildveränderungen, wie z.B. Neutropenie oder Anämie, die teilweise mit schweren und tödlich verlaufenden Infektionen als auch ausgeprägten Blutungen des Patienten einhergehen können, müssen hier berücksichtigt werden (Tannock et al., 2004; de Bono et al., 2010; Becze, 2012). Auch die Durchführung einer Opiattherapie ist, trotz ihrer positiven schmerzhemmenden Wirkung, in der Regel mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen assoziiert (u.a. Obstipation, Übelkeit, Atemdepression, Sedierung, Toleranz mit der Notwendigkeit weiterer Dosismodifikationen), die die Lebensqualität des Patienten weiter einschränken und häufig Begleitmedikationen erforderlich machen (Tassinari et al., 2008). Beide Therapieformen, die Gabe von Opiaten und zytotoxischen Wirkstoffen, haben daher direkte Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten (Tassinari et al., 2008; Cheng und Lee, 2011; Casey et al., 2012; Ervik und Asplund, 2012). Somit ist die Verzögerung einer Opiattherapie nicht nur ein Surrogat für das spätere Auftreten der Symptome, sondern auch direkt patientenrelevant. Sowohl die Opiattherapie als auch eine zytotoxische Therapie sind mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen behaftet. Die Freiheit von Symptomen bzw. die Vermeidung von Nebenwirkungen (hier die Vermeidung durch Hinauszögerung der Therapie) sind laut Verfahrensordnung des G-BA relevant für die Klassifizierung des Zusatznutzens. Insofern definiert sich daraus ein Bedarf für die betroffenen Patienten.

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem PCa erfolgen in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsstadium (siehe Abbildung 2) und sollen im Folgenden für das fortgeschrittene PCa dargestellt werden.



ADT: Androgenentzugstherapie; BSC: Best Supportive Care; PCa: Prostatakarzinom; RANKL-AK: Receptor Activator of NF- κ B Ligand-Antikörper

Abbildung 2: Stadienabhängige Therapiemöglichkeiten des PCa, adaptiert nach (Wolff, 2009)

Das PCa wächst zunächst androgenabhängig, was im Stadium des fortgeschrittenen hormon- und kastrationssensitiven PCa therapeutisch genutzt wird, indem die androgeninduzierte Signalkaskade unterbrochen wird (Wolff, 2009).

Im hormon- und kastrationssensitiven Stadium stehen verschiedene Therapien zur Verfügung, die das Testosteron im Körper (meist im Serum gemessen) als ein für die meisten PCa entscheidenden Wachstumsfaktor oder die Wirkung des Testosterons an der Tumorzelle reduzieren (Hughes et al., 2005; Balk und Knudsen, 2008). Dabei kommt neben der chirurgischen oder medikamentösen Kastration (primäre ADT) auch die kompetitive Hemmung von Androgenrezeptoren mit steroidal und nicht-steroidal Androgenrezeptor-Antagonisten, den sog. Antiandrogenen, zum Einsatz (Heidenreich et al., 2012a).

Chemische oder chirurgische Kastration bedeutet, dass ein Absinken des Serumtestosteronspiegels auf unter 20-50 ng/dL (Kastrationsgrenze) erreicht wird. Trotz dieser Maßnahmen werden Androgene aber weiterhin in geringen Mengen in der Nebennierenrinde und zum Teil auch im Tumor selbst gebildet, was für die meisten PCa die Grundlage bildet, trotz Kastration weiter progredient zu wachsen. Ungeachtet einer initial guten Ansprechrate von über 80% auf eine primäre ADT kommt es im weiteren Verlauf bei fast allen Patienten mit einem metastasierten PCa (bei ca. 50% der Patienten innerhalb von zwei Jahren) durch Veränderungen des Androgenrezeptors und/oder der Signalkaskade, zu einem weiteren Wachstum des Tumors, auch wenn unter primärer ADT das Kastrationsniveau weiterhin nicht überschritten wird (Wolff, 2009; Blumberg et al., 2011). Diese Progression äußert sich dann meist in Begleitung eines steigenden PSA-Werts, wobei ein PSA-Progress der klinischen Tumorprogression in der Regel zeitlich vorausgeht, in der Entwicklung von Metastasen oder einer lokalen Progression des Tumors sowie im weiteren Krankheitsverlauf in tumorbedingten Symptomen.

Nach dem Versagen dieser primären ADT erfolgen zunächst weitere therapeutische Optionen wie die MAB und der Antiandrogenentzug (siehe 3.2.1). Wenn nach Ausschöpfung dieser Optionen und trotz eines Serumtestosteronspiegels im Kastrationsniveau der Tumor weiter progredient ist, ist das Stadium des CRPC erreicht. Bei mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, existiert nach einem Versagen der oben aufgeführten Therapieoptionen derzeit keine zugelassene Behandlungsoption mit ausreichender Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens. Eine Chemotherapie mit Docetaxel wird basierend auf den Leitlinien nur bei symptomatischen Patienten eindeutig empfohlen. Mehrere Substanzen sind in der Behandlung des PCa nach Versagen der primären ADT zugelassen zur symptomatischen und symptompräventiven Therapie und zur Palliation (vgl. Tabelle 3-1).

Die Zulassungstexte der Arzneimittel zur Behandlung der verschiedenen Stadien des fortgeschrittenen PCa weisen ein breites Spektrum im Wortlaut auf. Der Einsatz der Substanzen erfolgt bei fortgeschrittenem bzw. metastasiertem „hormonrefraktärem“ PCa (Docetaxel, Estramustin, Cabazitaxel), bei fortgeschrittenem „hormonresistentem“ PCa (Mitoxantron) und bei metastasiertem „kastrationsresistentem“ PCa (Abirateronacetat).

Wirkstoffe zur Prävention von Komplikationen infolge von Knochenmetastasen oder einer weiteren Progression von Knochenmetastasen, die bei mindestens 70% der Patienten mit mCRPC vorhanden sind (Coleman, 2006) sind Bisphosphonate (z.B. Zoledronat) und Receptor Activator of NF- κ B Ligand (RANKL)-Antikörper (Denosumab), die zur symptomatischen Therapie oder zur symptompräventiven Therapie auch bei Patienten mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung angewendet werden, dies allerdings ohne bisher eine Lebensverlängerung in randomisierten kontrollierten klinischen Studien zum PCa gezeigt zu haben. Zahlreiche weitere Substanzen sind zur sekundären und tertiären Hormonmanipulation getestet worden (z.B. Kortikosteroide, Ketokonazol, Aminoglutethimid, Östrogene, Progestagen, Tamoxifen, Somatostatin-Inhibitoren, Retinoide, Calcitriol), wobei sich lediglich für die Kortikosteroidtherapie mit Prednison, Prednisolon oder Dexamethason eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte gezeigt hat (Smith, 1997; Lam et al., 2006). Neben einer gewissen antitumorösen Wirkung mit Beeinflussung von Surrogatparametern, wie z.B. Abfall des PSA-Wertes (Tannock et al., 1996), wurde für die Steroidtherapie in diesem Krankheitsstadium auch eine positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (u.a. Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität) nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind (Fossa et al., 2001). Eine lebensverlängernde Wirkung konnte jedoch nicht belegt werden (Fossa et al., 2001). Zusammenfassend konnte bisher für alle hormonmanipulativen Therapien nach ADT (sekundäre und tertiäre hormonelle Manipulationen) unter Einschluss der Kortikosteroide keine lebensverlängernde Wirkung im Stadium des CRPC belegt werden (Lam et al., 2006).

Neben den beschriebenen sekundären und tertiären hormonellen Manipulationen finden in dieser Indikation außerdem weitere experimentelle Therapieoptionen, z.B. Kombinationstherapien aus Chemotherapeutika wie Adriamycin, Cytosan, 5-Fluorouracil und hormonelle Manipulationen, z.B. Ketokonazol oder metronome Therapien in Kombination mit Target-Therapeutika Anwendung, für die jedoch keine evidenzbasierten Daten hinsichtlich eines Therapieerfolges vorliegen (Strum und McDermed, 2001; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012a).

Eine weitere Möglichkeit im Krankheitsstadium des asymptomatischen und mild symptomatischen mCRPC bei Chemotherapie-naiven Patienten besteht außerdem in der Durchführung einer Immuntherapie mit Sipuleucel-T. Diese Therapieoption ist in Deutschland jedoch derzeit weder zugelassen noch (außerhalb geplanter Phase-III-Studien) verfügbar.

Tabelle 3-1: Zugelassene Wirkstoffe in der Indikation des fortgeschrittenen PCa nach Versagen primärer ADT

Wirkstoff	ATC-Code	Anwendung (Auszug aus Roter Liste)
Abirateronacetat	L02BX03	Zytiga [®] ist indiziert mit P/P zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.
Cabazitaxel	L01CD	Jevtana [®] ist in Kombination mit P/P zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.
Clodronat	M05BA02	Bonefos [®] ist zugelassen bei Osteolysen infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren (z.B. Mamma-, Prostata- oder Schilddrüsen-Karzinom) oder infolge hämatologischer Neoplasien (z.B. Plasmozytom) und bei Hyperkalzämie infolge ausgedehnter Knochenmetastasierung oder durch maligne Tumoren induzierte Knochenzerstörung ohne Knochenmetastasen.
Denosumab	M05BX04	Xgeva [®] ist zugelassen zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (SREs) (pathologischen Frakturen, Knochenbestrahlung, Rückenmarkskompression oder Operationen am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.
Docetaxel	L01CD02	z.B. Taxotere [®] „PCa: In Kombination mit P/P zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom.“
Estramustin	L01XX11	z.B. Estracyt [®] „Palliative Behandlung des fortgeschrittenen hormonrefraktären Prostatakarzinoms.“
Mitoxantron	L01DB07	z.B. Onkotrone [®] „fortgeschrittenes und hormonresistentes PCa in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison u. Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen u. bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist.“
Zoledronsäure	M05BA08	Zometa [®] ist zugelassen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen, Bestrahlung oder Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalzämie) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen und zur Behandlung erwachsener Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie.

ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PCa: Prostatakarzinom; P/P: Prednison oder Prednisolon

Die deutsche S3-Leitlinie (Wirth et al., 2011) empfiehlt für die Therapie von CRPC-Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration zunächst ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT oder eine der ADT folgende, sekundäre Hormonmanipulation. Die Auswirkungen einer Beendigung der primären ADT sind bisher unzureichend untersucht (Empfehlungsgrad 0/ Evidenzlevel 4). Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration sollen vor einer Therapieentscheidung über folgende Inhalte aufgeklärt werden:

- Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation.
- Eine kombinierte ADT ist mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden.

- Für die sekundäre Hormonmanipulation ohne vorausgegangene Chemotherapie ist eine Verlängerung des Überlebens nicht nachgewiesen (Empfehlungsgrad A/ Evidenzlevel 1-3).

Patienten mit asymptomatischer progredienter Erkrankung unter primärer ADT kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Chemotherapie angeboten werden, wenn gleichzeitig die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- rascher PSA-Anstieg (PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) <3 Monate),
- Progression in der Bildgebung,
- PSA-Anstieg und Therapiewunsch.

Eine Verbesserung des Überlebens bei frühzeitigem Beginn der Chemotherapie im asymptomatischen Stadium gegenüber einem Therapiebeginn bei Symptomen ist nicht erwiesen (Empfehlungsgrad 0/ Evidenzlevel 4).

Ein therapeutischer Goldstandard für Patienten im Stadium des mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung existiert derzeit folglich nicht. In den meisten Fällen wird, wie von der S3-Leitlinie und den EAU-Leitlinien empfohlen, zunächst keine weitere effektive Anti-Tumorthherapie zugeführt; es erfolgt stattdessen ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der medikamentösen ADT mit LHRH-Analoga oder -Antagonisten. Insbesondere für mCRPC-Patienten, die sich noch in einer sehr frühen Phase des mCRPC befinden, die noch keine oder nahezu keine tumorbedingten Schmerzen aufweisen und die keinen ausgeprägten PSA-Anstieg und folglich einen noch relativ niedrigen PSA-Wert haben, existiert derzeit keine effektive und als Standard angewandte Therapie, weswegen vor allem bei diesen Patienten meist zunächst abgewartet wird, bis eine weitere Progredienz des Tumors mit dem Nachweis eines deutlichen PSA-Progresses oder dem Einsetzen einer klinischen Symptomatik vorhanden ist, bevor eine weitere Therapie begonnen wird.

Die Behandlung des mCRPC ist eine palliative Therapie. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher, dieser Tatsache bei der Indikationsstellung zur Therapie Rechnung zu tragen und die Patienten entsprechend aufzuklären (Wirth et al., 2011). Ziele der Therapie sind die Verlängerung der Überlebenszeit und die Kontrolle von Symptomen sowie die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität. Therapieassoziierte Nebenwirkungen sind kritisch gegen die onkologischen Resultate der Therapie abzuwägen und bedürfen einer sehr ausführlichen Diskussion mit dem Patienten und seinen Angehörigen.

Als ausschlaggebend für eine Therapieentscheidung in dieser Situation werden daher die folgenden Faktoren beschrieben (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 4):

- Symptomatik,
- Nebenwirkungen der Therapieoptionen,
- Patientenpräferenz,

- Komorbidität, Lebenserwartung und Lebensqualität,
- Progressionsdynamik,
- Lokalisation von Metastasen und generelle Tumorlast.

Empfehlungen der EAU

Die Leitlinien der EAU (Heidenreich et al., 2012a) empfehlen den Einsatz von Docetaxel zur Behandlung des mCRPC in ähnlicher Weise wie die deutsche S3-Leitlinie. Die Indikation zu einer Behandlung mit einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie wird im Falle eines symptomatischen Patienten mit Metastasen gesehen. Für Patienten mit einem asymptomatischen Krankheitsbild soll der Beginn einer Behandlung im Einzelfall nach Vorliegen besonderer Risikofaktoren entschieden werden.

Empfehlungen anderer Leitlinien

Die ESMO empfiehlt für Patienten mit „kastrationsrefraktärer“ Krankheit den Einsatz weiterer hormoneller Therapien, für die jedoch kein Nachweis eines Überlebensvorteils gegeben ist (Empfehlungsgrad II, Evidenzlevel C). Eine Behandlung mit Docetaxel innerhalb eines dreiwöchigen Therapieschemas sollte nur für symptomatische Patienten in Betracht gezogen werden. Mitoxantron kann für Patienten mit einer Kontraindikation gegenüber Docetaxel verwendet werden, allerdings nur zur reinen Palliation, da bisher kein Überlebensvorteil nachgewiesen werden konnte (Empfehlungsgrad I, Evidenzlevel B) (Horwich et al., 2010).

Die Leitlinie des NICE aus dem Jahr 2008 empfiehlt eine Behandlung von symptomatischen Patienten, schließt aber nicht aus, dass auch Patienten mit asymptomatischem Verlauf der Erkrankung und einem schnell ansteigenden PSA-Wert von einer Chemotherapie profitieren können. Es wird jedoch auch darauf hingewiesen, dass diese Behandlung mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einhergehen kann (National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C), 2008). Es werden keine Angaben zum Evidenzlevel gemacht.

Zusammenfassung

Anhand dieser derzeit geltenden Leitlinien und den Ergebnissen randomisierter Studien kann zusammenfassend festgehalten werden, dass es derzeit keine geeignete Therapieoption für asymptomatische und mild symptomatische mCRPC-Patienten gibt. Nur für symptomatische mCRPC-Patienten (z.B. mit schmerzhaften Knochenmetastasen, Fatigue usw.) besteht eine eindeutige Indikation für eine Chemotherapie. Der Einsatz einer Chemotherapie bei Patienten mit asymptomatischem Verlauf der Erkrankung wird in der Regel mit Kriterien verknüpft, die auf ein Risikoprofil hinsichtlich eines schnell fortschreitenden Krankheitsbildes hinweisen (Heidenreich et al., 2012a).

Sowohl für mCRPC-Patienten, die sich noch in einer sehr frühen Phase des mCRPC befinden, die noch keine oder nahezu keine tumorbedingten Schmerzen aufweisen und die keinen ausgeprägten PSA-Anstieg und folglich einen noch relativ niedrigen PSA-Wert haben, als auch für diejenigen, deren Krankheit schon etwas weiter fortgeschritten ist, die sich bereits im mild symptomatischen Stadium befinden und/oder einen höheren PSA-Wert aufweisen,

existiert derzeit keine effektive und als Standard angewandte Therapie. Aufgrund fehlender alternativer effektiver und gleichzeitig gut verträglicher Behandlungsoptionen für diese Patientenpopulation bleibt bisher einem großen Anteil dieser Patienten die Durchführung einer weiteren Therapie versagt (Heidenreich, 2006; Sonpavde et al., 2006). Auch die Empfehlungen der Leitlinien weisen auf einen Mangel an Therapieoptionen mit Evidenz im Hinblick auf ein verbessertes Gesamtüberleben hin.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Abirateronacetat

Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat erfolgte eine Abfrage von durchgeführten Phase-I-, -II- und -III-Studien im Stadium des mCRPC in Studiendatenbanken und eine orientierende Suche in Publikationen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem PCa. Auch in dieser Recherche ergab sich keine weitere relevante Evidenz für das Vorhandensein einer zugelassenen Therapieoption mit nachgewiesener Verbesserung des Gesamtüberlebens in dieser Indikation.

Zur weiteren Analyse einer evtl. vorhandenen therapeutischen Option im Stadium des mCRPC hat Janssen-Cilag eine entsprechende Analyse in einem deutschlandweiten klinischen Prostata-Register (ProstaWeb) durchgeführt, um die tatsächliche Behandlungsrealität in Deutschland zu erfassen (Docxcellence GmbH, 2012). Diese bestätigt die internationalen Leitlinien dahingehend, dass die Mehrzahl der zur Zielpopulation gehörenden mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung keine effektive Therapie erhält. Abirateronacetat stellt eine wirksame und gut tolerierte Behandlungsalternative dar, deren Nebenwirkungsprofil sich auf Placeboniveau bewegt und das mit therapeutischen Maßnahmen gut kontrolliert werden kann (de Bono et al., 2011; Ryan et al., 2012). Gerade für noch asymptomatische Patienten im Stadium des mCRPC, das durch einen in der Regel sehr langen Therapieverlauf gekennzeichnet ist, ist eine bessere Toleranz gegenüber der zur Anwendung kommenden Therapie als auch eine Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte von großer Bedeutung. Beides kann durch eine Therapie mit Abirateronacetat erreicht werden.

Seit dem 5. September 2011 ist Abirateronacetat (ATC-Code: L02BX03) + P/P bereits zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Abirateronacetat wird nach oraler Gabe in den Wirkstoff Abirateron umgewandelt. Abirateron hemmt im Gegensatz zur primären ADT die Androgenbiosynthese nicht nur in den Hoden, sondern in allen androgenproduzierenden Geweben, d.h. zusätzlich auch in den Nebennieren und PCa-Zellen, und hemmt somit das androgenabhängige Tumorwachstum in einem Stadium der Erkrankung, in der mittels primärer ADT keine weitere Absenkung der Androgenspiegel und dadurch auch keine Optimierung des Erkrankungsverlaufs mehr zu erzielen ist.

Im Dezember 2012 wurden die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse der randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Phase-III-Studie COU-AA-302 in einem peer-reviewed Artikel veröffentlicht, die eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegen eine Therapie mit

Placebo + P/P bei erwachsenen Männern mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Krankheitsverlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, vergleicht (Ryan et al., 2012). In dieser Studie wurden 1.088 Patienten 1:1 randomisiert und der Abirateronacetat + P/P-Gruppe (n=546) sowie der Placebo + P/P-Gruppe (n=542) zugeteilt. Mit Prednison bzw. Prednisolon im Vergleichsarm ist die COU-AA-302 nicht als rein placebo-kontrollierte Studie anzusehen, da für die Kortikosteroidtherapie mit P/P eine nachgewiesene Wirksamkeit bezüglich klinisch relevanter Endpunkte bei Patienten mit einem metastasierten PCa gezeigt werden konnte (Smith, 1997; Lam et al., 2006). Neben einer gewissen antitumorösen Wirkung mit Beeinflussung von Surrogatparametern wie z.B. Abfall des PSA-Wertes (Tannock et al., 1996) wurde für die Steroidtherapie in diesem Krankheitsstadium auch eine positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte (u.a. Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität) nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind (Fossa et al., 2001). Ko-primäre Endpunkte der COU-AA-302 sind das rPFS und das Gesamtüberleben. Weitere Endpunkte waren: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, Zeit bis zur PSA-Progression, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zur Schmerzprogression und Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes. Es wurden mCRPC-Patienten eingeschlossen, die einen ECOG-PS Status 0 oder 1 hatten und deren Testosteronspiegel sich weiterhin im Kastrationsniveau (Serumtestosteronspiegel <50 ng/dL) befand. Ausschlusskriterien waren eine vorhergehende zytotoxische Chemo- oder Immuntherapie zur Behandlung des CRPC, eine vorangegangene Therapie mit Ketokonazol zur Behandlung des PCa, Hirnmetastasen oder viszerale Metastasen und die Verwendung von Opioidanalgetika zur Minderung des Tumorschmerzes. Die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten (Alter, mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung, medianer PSA-Wert, mediane alkalische Phosphatase (ALK-P), medianer Hämoglobin-Wert, mediane Laktatdehydrogenase (LDH), Anteil der Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 , Ausmaß der Metastasierung und Schmerz) waren in beiden Behandlungsarmen gleich verteilt. Nachdem im Dezember 2011 die Fallzahl für die im Vorfeld festgelegte zweite Interimsanalyse (40% der Ereignisse für das Gesamtüberleben, sprich Todesfälle) erreicht war, hat das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) im Februar 2012 die Empfehlung zur Entblindung der Studie COU-AA-302 gegeben.

Basierend auf den Ergebnissen dieser zweiten Interimsanalyse führte eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P bei mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, zu einer signifikanten Verbesserung des rPFS und des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Die mediane Dauer des rPFS für Abirateronacetat + P/P betrug zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse 16,5 Monate. Für Placebo + P/P betrug das mediane rPFS 8,3 Monate (Hazard Ratio (HR)=0,53; 95%-Konfidenzintervall (KI) 0,45; 0,62; $p < 0,0001$). Ein signifikant verlängertes rPFS konnte bei allen Patientensubgruppen beobachtet werden, unabhängig von ECOG-PS, Schmerzsymptomatik, Knochenmetastasen, Alter, PSA-Wert zu Beginn der Studie,

LDH-Wert zu Beginn der Studie, ALK-P-Wert zu Beginn der Studie oder Region der Erhebung.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit für die Abirateronacetat-Gruppe wurde zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse noch nicht erreicht. Im Vergleichsarm Placebo + P/P betrug sie 27,2 Monate (HR=0,75; 95%-KI 0,61; 0,93; p=0,01). Auch basierend auf den Baseline-Charakteristika der Patienten zeigte sich ein positiver Trend über alle Subgruppen hinweg (Ryan et al., 2012).

Außerdem konnte hinsichtlich aller weiteren patientenrelevanten Endpunkte eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung für die Patienten im Behandlungsarm im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt werden. Der Gewinn an Lebensqualität für Patienten, die in dieser Indikation mit Abirateronacetat + P/P behandelt werden, spiegelt sich insbesondere in der deutlich verlängerten Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie wider, die für den Patienten regelhaft belastend ist und seine Lebensqualität einschränkt, sowie in einer signifikant verlängerten symptomfreien bzw. -armen Zeit im Vergleich zu Placebo. Auch die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie konnte signifikant verlängert werden. Zudem zeigte sich eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Schmerzprogression und eine verlängerte Zeit bei erhaltener Lebensqualität. Die Studie zeigt darüber hinaus, dass eine längere Behandlungsdauer mit Abirateronacetat im Vergleich zur Zulassungsstudie zur Behandlung des während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie fortgeschrittenen mCRPC (COU-AA-301) nicht zu einer gesteigerten Rate an Nebenwirkungen führt.

Tabelle 3-2: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen zu den Studienendpunkten

	Abirateronacetat + P/P	Placebo + P/P		
	Median (Monate)	Median (Monate)	HR (95% KI)	p-Wert
Gesamtüberleben	NE	27,2	0,75 (0,61-0,93)	0,01
radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS)	16,5	8,3	0,53 (0,45-0,62)	<0,001
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	Bisher noch nicht erreicht	23,7	0,69 (0,57-0,83)	<0,001
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	25,2	16,8	0,58 (0,49-0,69)	<0,001
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS	12,3	10,9	0,82 (0,71-0,94)	0,005
Zeit bis zur PSA- Progression	11,1	5,6	0,49 (0,42-0,57)	<0,001

Quelle: Ryan et al. (2012)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; P/P: Prednison oder Prednisolon

Basierend auf den Ergebnissen der zweiten Interimsanalyse wurde im Juni 2012 bei der EMA und der Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (Food and Drug Administration, FDA) ein Zulassungsantrag für die Erweiterung der Indikation von Abirateronacetat eingereicht. Die Indikation lautet:

„Zytiga[®] ist indiziert mit P/P:

- 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.
- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.“

Berücksichtigt man insbesondere die Ergebnisse hinsichtlich der Endpunkte Zeit bis rPFS, Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie und bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie als auch Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, so wird deutlich, dass eine Therapie mit Abirateronacetat neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere die Lebensqualität des Patienten verbessert, bzw. die Zeit mit einer guten Lebensqualität verlängert. Vor allem unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen einer Opiat- und Chemotherapie als auch der infolge einer Progredienz von Knochenmetastasen möglichen Komplikationen wird der Nutzen des Patienten durch die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte durch eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P deutlich. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Abirateronacetat + P/P eine Lücke in den Behandlungsoptionen für erwachsene Männer mit einem mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, schließt. Eine Therapie mit Abirateronacetat führt zu einer signifikanten Verlängerung des rPFS und des Gesamtüberlebens bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und ist durch die orale Applikation einfach in der Anwendung. Zudem zeigte sich bei allen weiteren als patientenrelevant anzusehenden Endpunkten ein signifikanter Vorteil für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Bestimmung der Patientenzahl mit asymptomatischem oder mild symptomatischem, mCRPC leitet Janssen-Cilag aus Daten und Studien ab bzw. nimmt auf dieser Basis eine Abschätzung vor. Bis heute gibt es kein nationales klinisches Krebsregister mit Langzeitbeobachtungsdaten in Deutschland, aus denen sich konkrete Zahlen zur Zielpopulation ergeben. Für die Ableitung müssen zunächst Schlüsselfragen formuliert werden. Anhand der formulierten Schlüsselfragen können dann die zu bestimmenden Variablen identifiziert werden.

Folgende Schlüsselfragen wurden formuliert und eine dementsprechende Literatur- und Datenrecherche durchgeführt:

- **Inzidenz (I)** - Wie hoch ist die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen?
- **Todesfälle (M)** - Wie viele Patienten sterben jährlich an PCa? Sind bei den gemeldeten Todesfällen alle Todesursachen mit einbezogen oder sind für die dokumentierten jährlichen Todesfälle nur die Fälle registriert, die speziell direkt mit dem PCa in Verbindung stehen?
- **Überleben (D)** - Wie hoch ist die 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate für alle PCa-Patienten?
- **Prävalenz (P)** – Wie viele Patienten leben aktuell mit der Diagnose PCa? Mit den oben genannten Variablen Inzidenz, Todesfälle und Überlebensraten kann die Gesamtpopulation der noch lebenden Patienten mit PCa vereinfacht bestimmt werden:
$$P = I \times D - M^1.$$

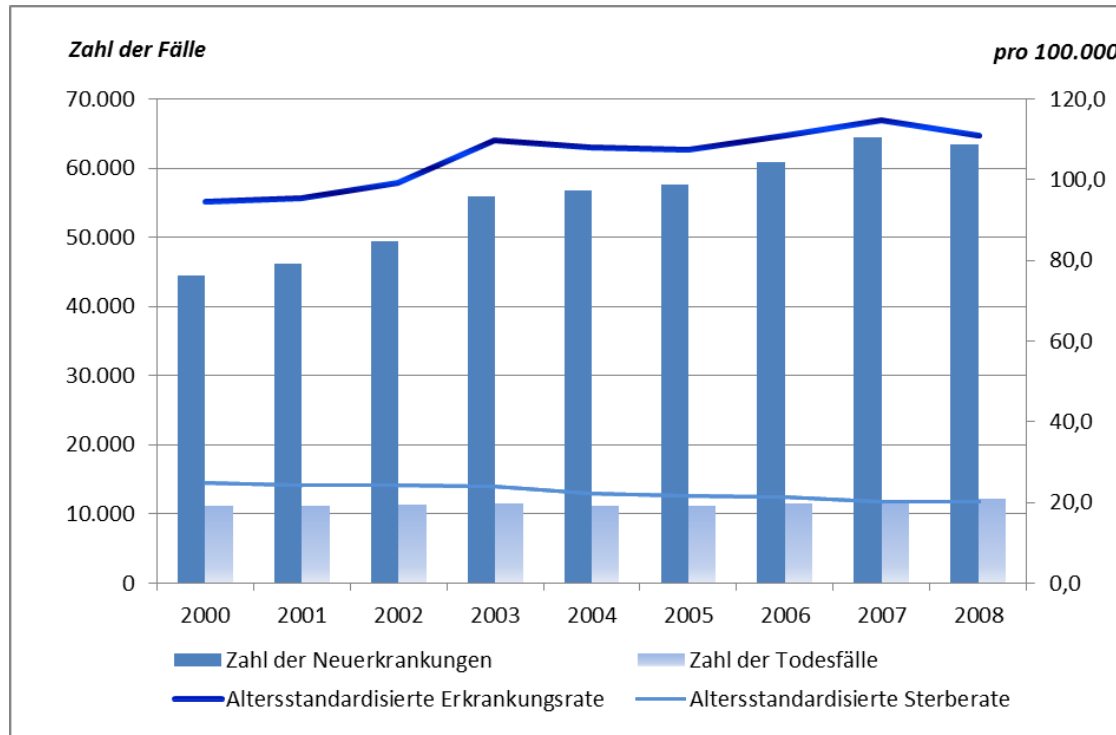
Inzidenz und Todesfälle

Daten zur Inzidenz und der Sterbefälle des PCa (ICD-10 C61) liegen aus verschiedenen statistischen Quellen vor und werden seit Jahren erhoben. Für Deutschland ist das Robert Koch-Institut (RKI) (Robert Koch Institut (RKI), 2012) die Hauptquelle für Inzidenz und Todesfälle des PCa.

Die Inzidenzzahlen von GLOBOCAN 2008 (International Agency for Research in Cancer (IARC), 2012) sind aus den gleichen Urquellen entnommen. In dem Jahr 2008 erkrankten 63.440 Männer in Deutschland neu an einem PCa (ICD-10 C61), dies entsprach einer Neuerkrankungsrate von 110,9 pro 100.000 (altersstandardisiert nach Europastandard). Die Angaben beruhen auf Schätzungen, die die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und das Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI im Februar 2012 in ihrer Broschüre "Krebs in Deutschland 2007/2008" veröffentlicht haben (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Im gleichen Jahr sind 12.134 Todesfälle durch ein PCa gemeldet worden (Abbildung 3). Die höhere Anzahl der in GLOBOCAN 2008 berichteten PCa-Patienten von 70.792 kann durch unterschiedliche Altersstandardisierung erklärt werden. Die RKI-Daten

¹ P, Prävalenz; I, Inzidenz; D, Dauer (ausgedrückt über die Überlebensraten oder Jahre); M, Mortalität oder Todesfälle

sind nach Europastandard, die GLOBOCAN 2008 Daten nach Weltstandard altersstandardisiert. Für die vorliegende Analyse wird im Folgenden von den Daten des RKI ausgegangen, für die auch historische altersgruppenspezifische Zahlen zur Inzidenz und zu Sterbefällen vorhanden sind.



Quelle: basiert auf (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012)

Abbildung 3: Jährliche Neuerkrankungs- und Sterbefälle von PCa sowie altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (Europastandard), Deutschland 2000 – 2008, ICD-10 C61

Die Neuerkrankungen an PCa haben seit dem Jahr 2000 um ca. 50% zugenommen, dabei ist die altersstandardisierte Erkrankungsrate um ca. 25% angestiegen. Im Gegensatz dazu ist die Sterberate seit 2003 leicht rückläufig. Der bereits seit den frühen 1980er Jahren bestehende Anstieg der Erkrankungsraten kann größtenteils auf die inzwischen frühere und häufigere Diagnose vieler Tumore durch den PSA-Test als Früherkennungsmethode zurückgeführt werden (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Der starke Anstieg scheint allerdings nun ein Plateau erreicht zu haben (Abbildung 3).

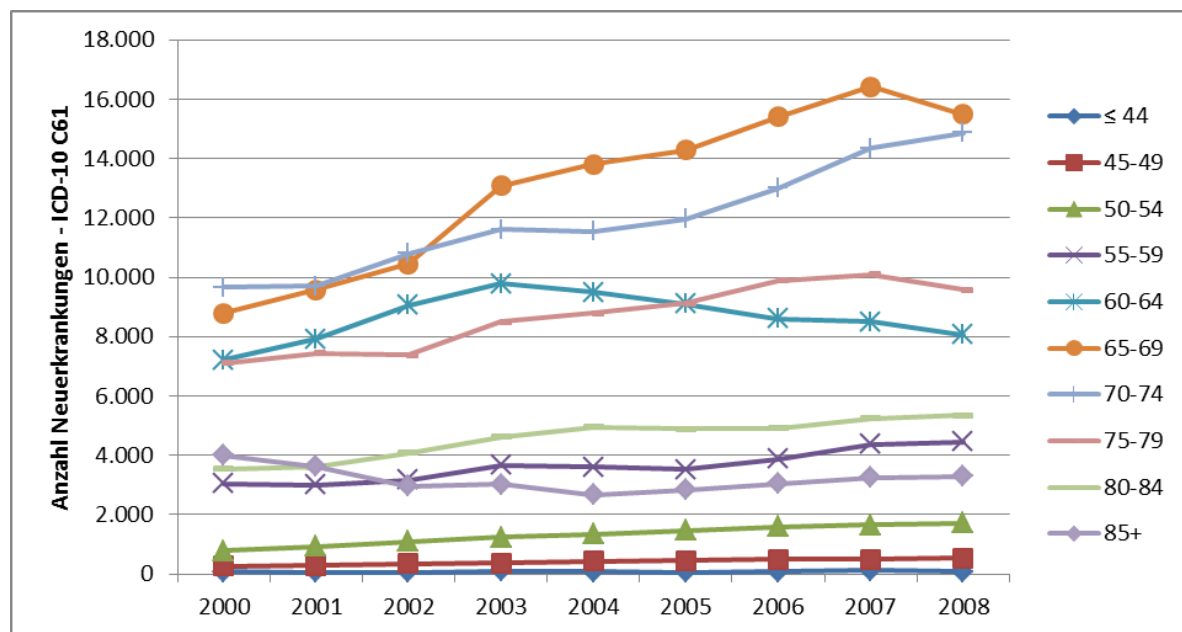
Die Anzahl der Neuerkrankungen nach Altersgruppen sind in Tabelle 3-3 und Abbildung 4 für die Jahre von 2000–2008 dargestellt. Das Auftreten des PCa ist altersabhängig und tritt mit 617, 741 und 750 /100.000 Einwohnern am häufigsten in den Altersgruppen 65–69, 70-74 und 75–79 auf (Tabelle 3-4). Die höchste Anzahl der Neuerkrankungen von ca. 16.000 (2007) bzw. 15.000 (2008) trat bei den 65-69-jährigen auf (Tabelle 3-3). Dabei war der Anstieg der

Inzidenz zwischen 2000 und 2008 am stärksten in den Altersgruppen der 65-69 und 70-74-jährigen Männern (Abbildung 4).

Tabelle 3-3: Inzidenz (n) von PCa in Abhängigkeit vom Alter

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
≤ 44	74	64	67	95	70	66	90	123	82
45 - 49	261	291	340	361	440	459	500	505	539
50 - 54	788	929	1.090	1.231	1.340	1.469	1.585	1.664	1.726
55 - 59	3.044	3.011	3.171	3.670	3.595	3.516	3.882	4.370	4.464
60 - 64	7.215	7.920	9.051	9.780	9.501	9.108	8.596	8.501	8.055
65 - 69	8.796	9.582	10.454	13.091	13.807	14.282	15.403	16.411	15.493
70 - 74	9.657	9.710	10.798	11.606	11.548	11.952	12.999	14.343	14.872
75 - 79	7.118	7.438	7.382	8.502	8.793	9.114	9.885	10.101	9.582
80 - 84	3.550	3.595	4.090	4.619	4.950	4.887	4.919	5.237	5.338
85+	3.997	3.620	2.967	3.015	2.676	2.837	3.041	3.245	3.289
Gesamt	44.500	46.160	49.410	55.970	56.720	57.690	60.900	64.500	63.440

Quelle: (Robert Koch Institut (RKI), 2012)



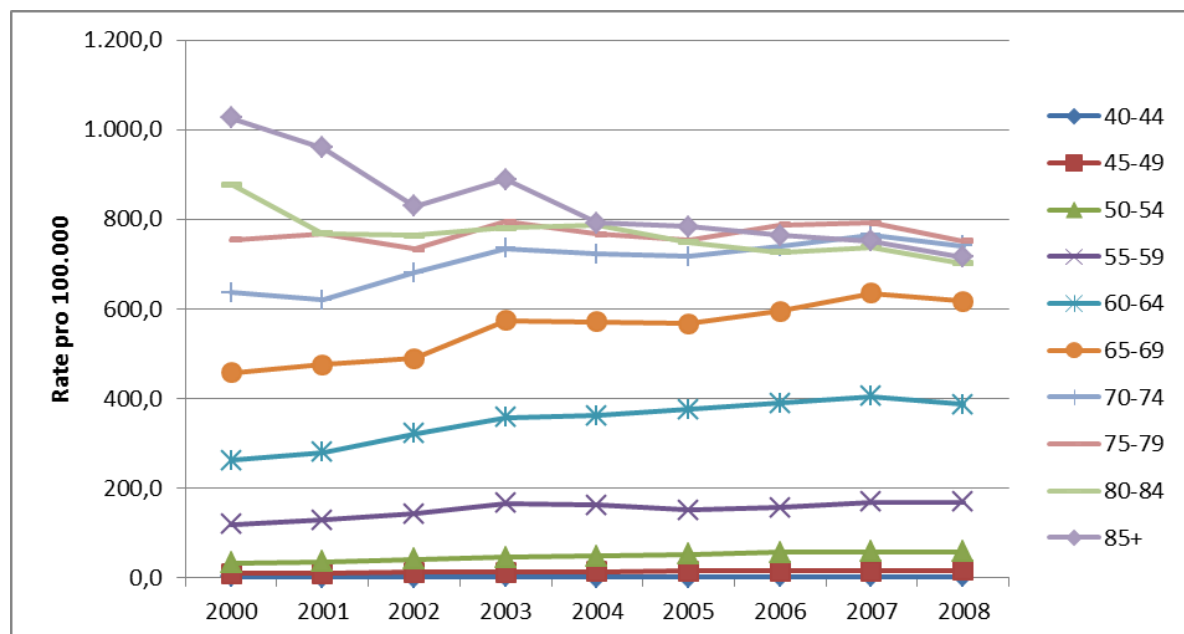
Quelle: (Robert Koch Institut (RKI), 2012) (siehe Tabelle 3-3)

Abbildung 4: Altersverteilung der Neuerkrankungen (n) von PCa, 2000-2008

Tabelle 3-4: Inzidenz von PCa (Rate pro 100.000) in Abhängigkeit vom Alter
 Altersstandardisiert (Europastandard) nur Gesamtrate

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
≤ 44	1,8	1,2	1,6	2,2	1,5	1,4	2,0	2,7	1,8
45 - 49	9,1	10,0	11,5	12,0	14,2	14,4	15,3	15,0	15,6
50 - 54	32,6	36,1	40,8	45,0	48,3	52,5	55,9	57,7	58,6
55 - 59	118,4	128,7	142,3	166,2	161,8	150,8	156,6	169,5	169,2
60 - 64	262,2	280,4	321,7	357,6	362,4	375,7	389,9	404,4	386,4
65 - 69	457,8	475,2	489,3	574,0	571,2	566,6	594,7	635,4	617,0
70 - 74	636,6	619,6	680,3	734,4	722,3	716,9	738,9	765,9	741,1
75 - 79	754,1	767,9	733,9	795,0	767,1	752,5	787,9	792,0	750,9
80 - 84	877,3	768,8	764,2	781,0	788,0	749,3	727,1	737,6	701,6
85+	1025,9	959,7	829,0	888,3	791,5	783,3	764,7	751,2	715,4
Gesamt	94,8	95,4	99,0	109,6	108,0	107,2	110,7	114,8	110,9

Quelle: (Robert Koch Institut (RKI), 2012)



Quelle: (Robert Koch Institut (RKI), 2012) (siehe Tabelle 3-4)

Abbildung 5: Altersverteilung der Neuerkrankungen von PCa (Rate pro 100.000), 2000-2008

Überleben und Prävalenz des PCa

Die Prävalenz des PCa kann aufgrund der jährlichen Neuerkrankungsrate (Inzidenz) und der 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate bestimmt werden. Da die Überlebensraten für das PCa relativ hoch sind sowie der Verlauf der Erkrankung sehr heterogen sein kann, kann eine

10-Jahres-Überlebensrate für diese Patientenpopulation bei der Abschätzung der Prävalenz besser geeignet sein als die sonst übliche 5-Jahres-Prävalenz.

Die relativen 5-Jahres-Überlebensrate bei PCa in Deutschland wird vom RKI mit 92% (87%-94%) angegeben. Laut RKI entspricht die Bandbreite dem niedrigsten und höchsten Wert der einbezogenen Bundesländer (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Die Überlebensraten haben sich in den letzten Jahren erheblich verbessert, was vor allem auf eine Vorverlagerung der Diagnose durch Früherkennung zurückzuführen ist (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Geschätzte Prävalenzzahlen sind vom RKI (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012) sowie bei GLOBOCAN (International Agency for Research in Cancer (IARC), 2012) angegeben. Diese Prävalenzzahlen sind auf Basis der Inzidenz, der Dauer der Erkrankung bzw. des Beobachtungszeitraumes (z.B. zehn Jahre) und der relativen 10-Jahres-Überlebenszeit geschätzt worden. So geht das RKI von einer geschätzten 10-Jahres-Prävalenz von 326.293 in 2004 aus. Diese Prävalenz basiert auf folgender Rechnung:

$$\text{Prävalenz (P)} = \text{Inzidenz (I)} \times 10 \text{ (10-Jahres-Prävalenz)} \times \text{Überleben}$$

$$326.293 \text{ (2004)} = 54.022 \text{ (2004)} \times 10 \times 60,4\% \text{ (Überleben, (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012))}$$

Bei dieser Rechnung spielt die angesetzte Überlebensrate eine Schlüsselrolle, und da diese variieren kann, sollte die Prävalenz in Bereichen mit einem Minimum und einem Maximum-Wert angegeben werden. Nimmt man also für die Berechnung der 10-Jahres-Prävalenz im Jahr 2008 eine Inzidenz von 63.440 und nimmt die verbesserte 10-Jahres-Überlebensrate von 76% für PCa-Patienten in Deutschland an (Gondos et al., 2007), ergibt sich eine Prävalenz von **482.144** PCa-Patienten für das Jahr 2008.

Die Firma Janssen-Cilag hat für das bereits bewertete Dossier zu Abirateronacetat mit der Vorgangsnummer 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) mehrere Krankenkassenanalysen zur Bestimmung der Prävalenz von PCa, aber insbesondere zur Bestimmung der damaligen Zielpopulation durchführen lassen. Vergleicht man diese Daten mit dem oben beschriebenen Ansatz zur Bestimmung der Prävalenz des PCa in Deutschland, so erkennt man, dass alle Schätzungen relativ ähnlich sind und zwischen 450.240 und 513.482 PCa-Patienten liegen (Tabelle 3-5). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Kassendatenanalysen um die Inanspruchnahme von Leistungen innerhalb eines Jahres handelt und nicht um die echte Prävalenz. Patienten, die im Analysezeitraum nicht wegen eines PCa beim Arzt waren, werden von der Analyse auch nicht erfasst. Insofern dürfte die echte Prävalenz über den ermittelten Angaben aus den Kassendaten liegen.

Tabelle 3-5: Übersicht zu vorhandenen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des PCa in Deutschland für das Jahr 2008

Quelle/Bezugsjahr	Inzidenz	Prävalenz für 2008
Basis: Inzidenz und angenommene Überlebensrate von 76%, 2000-2008 (Robert Koch Institut (RKI), 2012)	63.440	482.144
(Glaeske und Schick Tanz, 2010; Janssen-Cilag GmbH, 2011)	k.A.	450.240 (931.000)
(Janssen-Cilag GmbH, 2011; SGH Consulting, 2011)	k.A.	497.287
(Janssen-Cilag GmbH, 2011; TEAM GESUNDHEIT, 2011)	k.A.	513.482
KK-Daten, 2008 (Janssen-Cilag GmbH, 2011)	--	Gesamtprävalenz zum Stichtag der Erhebung: 450.240 – 513.482

KK-Daten 2008: Zusammenfassung der der Daten aus Glaeske und Schick Tanz (2010), SGH Consulting (2011) und TEAM GESUNDHEIT (2011)

Für die Berechnung der zukünftigen Prävalenz des PCa muss zunächst die zukünftige Inzidenz bestimmt werden. Da der bisherige Anstieg der Neuerkrankungen stark altersabhängig war, wurde die Trendanalyse auf Basis der altersspezifischen Inzidenzraten im Jahr 2008 vorgenommen. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich, hat sich der Anstieg der Neuerkrankungen seit 2003 bei einer Rate von etwa 110 pro 100.000 bewegt, deshalb sind für die Trendabschätzungen die altersspezifischen Raten ab 2008 konstant gehalten worden. Die Zunahme der Anzahl der Patienten in den Jahren 2009 bis 2017 ist daher nur durch die demografische Verschiebung in der Altersstruktur zu erklären. Alternativ könnte die Trendentwicklung mit entsprechenden Wachstumsraten aus der Vergangenheit fortgeschrieben werden, allerdings könnte diese Vorgehensweise eine Überschätzung der Anzahl der Neuerkrankungen darstellen, wenn z.B. die Wachstumsrate der PCa-Erkrankungen ein Plateau erreicht (siehe Abbildung 3), weswegen zur Prävalenzerfassung von einer konstanten Rate ausgegangen wurde.

Auch bei Betrachtung der Versorgungsepidemiologie für Patienten mit einem PCa konnte festgestellt werden, dass zwar die Anzahl der Krankenhausaufenthalte der Patienten mit einem PCa um 40% in den Jahren 1994 bis 2010 angestiegen ist, dass dies jedoch allein durch den höheren Anteil älterer Männer und somit aus der demografischen Verschiebung erklärt werden kann. Nach dem Herausrechnen der demografischen Effekte zeigte sich jedoch eine gleichbleibende Behandlungsrate zwischen den Jahren 1994 und 2010 (Barmer GEK, 2012).

Für die Bestimmung der zukünftigen Prävalenz des PCa in Deutschland für die Jahre 2009-2017 wird zur errechneten Basisprävalenz aus 2008 die Anzahl der Neuerkrankungen addiert und die Anzahl der Todesfälle (PCa-verursachte und nicht PCa-verursachte) subtrahiert. Dabei ist davon ausgegangen worden, dass die vom RKI berichteten Todesfälle durch

PCa-verursachte Todesfälle waren. Demnach mussten noch die Anzahl der Todesfälle, die nicht durch ein PCa verursacht worden sind, dazu gezählt werden.

In einer Studie von Ryan et al. (Ryan et al., 2007) wurde die Mortalität bezüglich der Todesursachen in der CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor) Datenbank untersucht. Die CaPSURE Datenbank ist eine longitudinale Beobachtungsstudie von über 13.000 Patienten mit PCa aus 65 klinischen und 31 kommunalen Praxen und drei Universitätskliniken in den USA (Abouassaly et al., 2009). Seit 1995 werden in dieser Datenbank klinische Variablen zur Diagnostik, PSA-Werte, Gleason-Score, Behandlung und deren Ergebnisse, sowie zur Lebensqualität erhoben.

In dieser Studie wurde festgestellt, dass 64% der Todesfälle durch ein PCa und 36% der Todesfälle nicht durch ein PCa verursacht worden waren. Unter der Annahme, dass der Anteil der nicht durch ein PCa verursachten Todesfälle für deutsche PCa-Patienten ähnlich ist wie der in der CaPSURE Datenbank, wurde entsprechend die Anzahl der zu berücksichtigenden Todesfälle bereinigt, in dem zusätzlich zu den berichteten Todesfällen für das PCa (in 2008 n=12.134) noch die entsprechenden 36% an Todesfällen dazu gezählt wurden, die als nicht durch ein PCa verursacht anzusehen waren (n=6.825). Somit war für das Jahr 2008 von insgesamt 18.959 Todesfällen auszugehen.

In Tabelle 3-8 ist die Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz des PCa in den nächsten fünf Jahren aufgezeigt. Die Entwicklung wird im Vergleich zu der ursprünglich angenommenen Entwicklung aus dem Dossier 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) dargestellt.

Tabelle 3-6: Änderung der Inzidenz und Prävalenz des PCa in Deutschland über die nächsten 5 Jahre - Vergleich Dossier 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) und Schätzung der Agentur Pharmametrics (Pharmametrics GmbH, 2012)

Jahr	Inzidenz (Janssen-Cilag GmbH, 2011)	10-Jahres-Prävalenz (Janssen-Cilag GmbH, 2011)	Inzidenz* (Pharmametrics GmbH, 2012)	10-Jahres-Prävalenz# (Pharmametrics GmbH, 2012)
2010	65.000	535.000	65.443	573.819 – 675.323
2011	67.600	572.450	66.318	620.041 – 721.545
2012	70.304	612.521	67.193	666.479 – 767.983
2013	73.116	655.397	68.068	713.133 – 814.637
2014	76.040	701.274	68.943	760.002 – 861.506
2015	79.082	750.363	69.818	807.087 – 908.591
2016	--	--	70.853	854.486 – 955.990
2017	--	--	71.889	902.201 – 1.003.705

* auf Basis von dokumentierten Zahlen des Robert Koch Institut (RKI) (2012) (altersspezifische Daten 2000–2008); Trendanalyse: Schätzung basiert auf **konstanten altersspezifischen Inzidenzraten ab 2008**, mit der Folge, dass sich die gestiegene Anzahl der Patienten allein aus der demografischen Entwicklung ergibt.

Ausgangsprävalenz für 2008: auf Basis der berichteten Inzidenzzahlen aus RKI, 2012, Überlebensraten aus Literaturrecherche (Überlebensrate von 76% (Gondos et al., 2007) und Überlebensrate von 92% (Robert Koch Institut (RKI), 2012)). Nach 2008, für alle Folgejahre: $P = P(\text{Vorjahr}) + I - M$ (P=Prävalenz, I=Inzidenz, M=Mortalität/Todesfälle)

Bestimmung der Anzahl der asymptomatischen und mild symptomatischen mCRPC-Patienten

Für die Bestimmung der Anzahl der asymptomatischen und mild symptomatischen mCRPC-Patienten mussten zunächst auch wieder relevante Schlüsselfragen formuliert werden. Es galt diejenigen Patienten, die (i) kastrationsresistent, (ii) metastasiert und (iii) asymptomatisch oder mild symptomatisch sind, zu bestimmen. Dazu wurden vorab folgende Variablen bestimmt:

- **Stadienverteilung** - Wie weit ist die Krankheit zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten, bzw. auf welche Stadien (lokalisiert (Stadium I+II), lokal fortgeschritten (Stadium III) und fortgeschritten (Stadium IV)) verteilt sich die Anzahl der Neuerkrankungen? Wie hoch ist der Anteil der PCa-Patienten mit Metastasen?
- **Kastrationsresistentes PCa** - Wie hoch ist der Anteil aller lebenden PCa-Patienten mit CRPC, bzw. wie viele der lebenden PCa-Patienten sind kastrationsresistent?
- **Metastasiertes kastrationsresistentes PCa** – Wie hoch ist der Anteil der lebenden mCRPC-Patienten?
- **Asymptomatisches oder mild symptomatisches mCRPC** – Wie hoch ist der Anteil der lebenden mCRPC-Patienten, die noch keine oder nur milde Symptome haben bzw. die unter einem asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC leiden?

- **Überleben bei M1/Überleben bei mCRPC** – Wie hoch ist die Überlebenschance bei mCRPC, bzw. wie hoch ist das progressionsfreie Überleben bei mCRPC?

Nach Bestimmung aller oben genannten Variablen kann die eigentliche Zielpopulation, Patienten mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung, bestimmt werden.

Stadienverteilung bei Diagnose und in der gesamten PCa-Population

Epidemiologische Krebsregister dokumentieren das Krankheitsstadium anhand der TNM-Klassifikation der AJCC (American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2009). Für die Stadienverteilung der Patienten mit einem PCa interessiert (i) die Anzahl der Patienten mit Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und (ii) die Anzahl der Patienten, deren PCa weiter fortschreitet und bei denen dann Metastasen festgestellt werden. Die Stadien T1-2 N0 M0 (nach TNM-Stadieneinteilung) werden unter der Bezeichnung **lokal begrenztes** PCa zusammengefasst. Das **lokal fortgeschrittene** PCa umfasst die Stadien T3-4 N0 M0 (Wolff, 2009; Wirth et al., 2011). Das Stadium jedes T, N1, M0 wird als regional lymphogen metastasiertes PCa bezeichnet, die Stadien jedes T, jedes N, M1a, M1b und M1c werden als **metastasiertes** PCa bezeichnet (American Joint Committee on Cancer (AJCC), 2009; Heidenreich et al., 2012a).

Für die zu bestimmende Zielgruppe, nämlich Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC, muss die Schnittmenge der PCa-Patienten mit Metastasen und CRPC bestimmt werden. Betrachtet man die gesamte PCa-Patientenpopulation, liegt der Anteil der Patienten mit Metastasen zwischen 4%-10,9% (Tabelle 3-7). Auch die in der Analyse des ProstaWeb festgestellte Metastasierungsrate in der PCa-Patientenpopulation liegt mit 6,2% im vergleichbaren Rahmen (Docxcellence GmbH, 2012), ebenso die dezentral erfassten Versorgungsdaten vom Interessenverband zur Qualitätssicherung der Arbeit niedergelassener Uro-Onkologen in Deutschland e.V. (IQUO) mit einer Metastasierungsrate von 5,3% (OnkoDataMed GmbH, 2011).

Patienten mit metastasiertem PCa befinden sich in einer palliativen Therapiesituation und haben eine durchschnittliche Lebenserwartung von drei Jahren (Chamberlain et al., 1997). Eine neuere Studie zeigte, dass 70% der Patienten mit metastasiertem PCa an den Folgen ihrer Metastasen sterben (Lewinshtein und Porter, 2010).

Tabelle 3-7: Anteil metastasierter PCa-Patienten in der PCa-Patienten Population

Referenz	metastasierte PCa-Patienten	Anteil metastasierter PCa-Patienten [%]
(Decision Resources (DR), 2011; Janssen-Cilag GmbH, 2011)	(44.000 von 458.764)	9,6%
(Janssen-Cilag GmbH, 2011; SGH Consulting, 2011)	(38.291 von 497.287)	7,7%
(Janssen-Cilag GmbH, 2011; TEAM GESUNDHEIT, 2011)	(24.732 von 513.482)	4,8%
(Janssen-Cilag GmbH, 2011; OnkoDataMed GmbH, 2011)	(798 von 14.949)	5,3%
(Docxcellence GmbH, 2012)	(354 von 5.677 ¹)	6,2%
KoQK und ADT (Hoschke et al., 2012)	Basis ² : 195.281 PCa-Patienten Registerdaten	5% - 6%
(National Cancer Institute - Surveillance Epidemiology and End Results (NCI-SEER), 2012)	Basis: 87.295 PCa Patienten	3,9%
(National Cancer Institute - Surveillance Epidemiology and End Results (NCI-SEER), 2012)	Basis: 87.295 PCa Patienten	3,9% (2002-2008)
(National Cancer Institute - Surveillance Epidemiology and End Results (NCI-SEER), 2012)	Basis: 316.447 PCa-Patienten	6,3% (SEER 9, Nov 2011 (1973–2009))
GKV Analyse, 2012 (Sittig und Friedel, 2012)	Basis: 541.944 PCa-Patienten	10,9%

ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister

¹ die höhere Grundgesamtheit von 5.677 bezieht sich hier auf die durchgeführte Analyse in der Datenbank des ProstaWeb im August 2012 (Docxcellence GmbH, 2012)

² Diese Datenbasis, wie von Hoschke et al. (2012) analysiert, repräsentiert ca. 40% aller erwarteten PCa Fälle für Deutschland

Prävalenz der Kastrationsresistenz/CRPC

In den meisten Fällen (80-90%) spricht ein PCa zunächst auf eine primäre ADT an, erkennbar an einem Rückgang der Beschwerden, einer Verkleinerung des Primärtumors bzw. der Metastasen, einem Abfall des Serumtestosteronspiegels (auf ein Kastrationsniveau <20-50 ng/dL Testosteron) und einem Rückgang des PSA-Wertes (Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG), 2000).

Die Krankheit schreitet nach einigen Monaten bis mehreren Jahren trotz weiterer ADT fort, was sich am Wiederanstieg des PSA-Werts und/oder an Symptomen, wie beispielsweise Schmerzen infolge von Knochenmetastasen, zeigt. Basierend auf den Empfehlungen der

Leitlinien erfolgt dann zunächst die Ausweitung der primären ADT zur MAB und bei weiterer Progredienz oder fehlendem Ansprechen auf diese Maßnahme anschließend der Antiandrogenentzug, womit jeweils bei einem Teil der Patienten eine zeitlich begrenzte Verzögerung der Krankheitsprogression (in der Regel basierend auf einem Ansprechen des PSA-Wertes) zu erzielen ist. Spricht der Tumor nicht mehr auf diese Maßnahmen an, hat der Patient ein CRPC.

Die aktuelle Definition des CRPC ist wie folgt definiert (Heidenreich et al., 2012a):

- 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 muss erfolgt sein, die mit einem Antiandrogen im Rahmen einer MAB behandelt oder unter LHRH-Therapie progredient wurden.

Das CRPC entwickelt sich nach ca. 18 bis 36 Monate unter primärer ADT (Heidenreich, 2004). Der asymptomatische biochemische Progress mit steigenden PSA-Serumwerten geht in den meisten Fällen dem symptomatischen, durch schmerzhafte Knochenmetastasen, Anämie, Thrombozytopenie und einer Reduktion des körperlichen Allgemeinzustandes geprägten Progress um ca. neun bis zwölf Monate voraus (Heidenreich, 2004). Problematisch erscheint beim CRPC jedoch die Tatsache, dass es sich um ein sehr heterogenes Erkrankungsstadium handelt, das eine Vielzahl von Patientenkollektiven mit differenter biologischer Aggressivität des CRPC zusammenfasst. Das durchschnittliche mittlere Überleben variiert erheblich zwischen den einzelnen Gruppen und muss sowohl beim Studiendesign als auch bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt werden, um adäquate klinische Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Bei Patienten mit progredientem PCa, die nach Versagen der primären ADT noch keine Metastasen entwickelt hatten, konnten Smith et al. (2005) zeigen, dass 33% der Patienten innerhalb von zwei Jahren Metastasen entwickelten. Ähnlich konnten Abouassaly et al. (2009) zeigen, dass nach einer medianen Zeit von 18 Monaten nach Beginn einer ADT zur Therapie eines noch nicht metastasierten PCa 4,8% der Patienten Metastasen entwickelten (CaPSURE Datenbank). In einer Analyse der UK THIN-Datenbank mit 8.678 Patienten mit PCa war die Rate erster Metastasen 34,4 pro 1.000 Patientenjahre für CRPC- verglichen mit 24,8 in nicht-CRPC-Patienten (Morgan et al., 2010).

Tabelle 3-8: Prävalenz des CRPC in Studienpopulationen

Referenz	Studien- oder Datencharakteristika	Prävalenz von CRPC
Kirby et al. (2011)	Systematische Literaturrecherche 12 Studien (71.179 Patienten) 12 Jahre Beobachtungszeit 5 Studien zu Prävalenz von CRPC 5 Studien zum Überleben in Patienten mit CRPC	10-20% aller Patienten mit PCa entwickeln ein CRPC innerhalb 5 Jahre der Beobachtungszeit, $\geq 84\%$ der Patienten hatten Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose von CRPC, Medianes Überleben mit CRPC variiert zwischen 9-30 Monate, Pooled: 14 Monate, 37% aller Patienten mit CRPC erhielten eine Chemotherapie
Hirst et al. (2012)	Retrospektive Studie einer Kohorte bei niedergelassenen Ärzten (UK GPRD) Basis 11.600 CRPC-Patienten, 11.370 hatten sich einer Kastrationstherapie unterzogen	11,2% aller PCa-Patienten
Akaza et al. (2012)	Erwähnt in Akaza et al. (2012), eigentliche Studie ist nicht publiziert, Studie mit 50 Urologen in Korea	12% aller PCa-Patienten

GPRD: General Practice Research Database

Prävalenz des mCRPC

Die Therapie im Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT ist rein palliativ. Sie richtet sich nach dem Allgemeinzustand des Patienten, der Vorbehandlung, den Symptomen, Komorbiditäten und dem Wunsch des Patienten (Wirth et al., 2011).

Die berichteten Prävalenzraten bezüglich des mCRPC variieren stark in der Literatur. Der Anteil der CRPC-Patienten mit Metastasen lag in der Studie von Cabrera et al. (2010) bei 71%, in der Studie von Inoue et al. (2009) bei 84% (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prävalenz des mCRPC in Studienpopulationen

Referenz	Studien- oder Datencharakteristika	% CRPC-Patienten mit Metastasen
Cabrera et al. (2010), USA	44.791 PCa-Patienten aus einer „claims database“	71%
Inoue et al. (2009), Japan	151 CRPC-Patienten	84%

Prävalenz des asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC

Janssen-Cilag hat eine Analyse eines deutschlandweiten klinischen Prostata-Registers (Docxcellence GmbH, 2012) in Auftrag gegeben, mit dem Ziel, den Anteil der PCa-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC zu bestimmen. In diese Analyse wurden zur Bestimmung der asymptomatischen Patienten nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die keine ambulant verordnete Schmerztherapie mit Opioiden oder eine palliative Bestrahlung von Knochenmetastasen erhalten hatten (lediglich ambulant, um

auszuschließen, dass die Opiatmedikation nicht beispielsweise vorübergehend perioperativ erfolgte, jedoch nicht aufgrund von Schmerzen, die mit dem Tumor assoziiert waren). Patienten wurden als mild symptomatisch klassifiziert, wenn sie gelegentlich NSAR erhalten hatten. Die Datenbank wird von ca. 200 Ärzten in 20 deutschlandweit verteilten sektorübergreifenden Prostatazentren mit Daten gespeist. Bis heute sind fast 14.000 Patienten mit Prostata-Erkrankungen dokumentiert worden, die sowohl in Klinik-Ambulanzen als auch im niedergelassenen Bereich versorgt werden.

Basis der Analyse waren alle Patienten mit nachgewiesenem PCa zum Zeitpunkt 11. Juli 2012 (n=4.888). In dem Register konnte eine Anzahl von n=1.964 Patienten mit fortgeschrittenem PCa ermittelt werden. Weiter analysiert wurden jene Patienten, bei denen eine MAB durchgeführt worden war. Zusätzlich musste eine Metastasierung dokumentiert oder diese musste aufgrund der dokumentierten PSA-Werte als sehr wahrscheinlich eingeschätzt worden sein. Für die gefilterten Patienten wurde zur weiterführenden Information zusätzlich erfasst, ob eine primär kurative Operation (in Form einer radikalen Prostatektomie) durchgeführt worden war und, falls zutreffend, welcher Resektionsstatus (R0, R1, RX) vorlag. Anschließend wurden diese Patienten in M1 (nachgewiesen metastasiert) und M0/x (nicht metastasiert oder Status der Metastasierung unbekannt) kategorisiert. In der Gruppe M0/x wurde als weiteres Kriterium ein PSA-Wert >10 ng/mL vorgeschrieben, um (biochemisch) progrediente Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung zu identifizieren, für die noch kein bildgebender Nachweis der Metastasen (M1) vorlag.

Um Patienten zu filtern, bei denen eine MAB als Voraussetzung für die Erfüllung der Kriterien eines CRPC durchgeführt worden war, wurden diejenigen Patienten aus dem Register extrahiert, die eine Therapie mit LHRH-Analoga bzw. -Antagonisten und dazu eine Therapie mit einem Antiandrogen erhalten hatten. Ohne eine bereits durchgeführte MAB kann nicht vorausgesetzt werden, dass bereits das Stadium des CRPC erreicht worden ist, sondern prinzipiell davon auszugehen ist, dass sich der Patient noch im hormonsensitiven Stadium befindet. Danach wurden diese Patienten in M1 (nachgewiesen metastasiert) und M0/x (nicht metastasiert oder Metastasenstatus unbekannt) kategorisiert. In der Gruppe M0/x wurde als weiteres Kriterium der PSA-Wert >10 ng/mL vorgeschrieben, um (biochemisch) progrediente Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für Metastasierung auszuwählen, für die noch kein bildgebender Nachweis der Metastasen (Merkmal M1) vorliegt.

Tabelle 3-10: Registeranalyse ProstaWeb

Patientenpool	Patienten (n) und Anteil (%)
Ausgangsbasis Grundgesamtheit	
1. Auswertung (Juli 2012)	4.888
2. Auswertung (August 2012)	5.677
Patienten mit M1+M0 (PSA-Wert >10 ng/mL) + LHRH	448/4.888 (9,16%)
Patienten mit M1	357/5.677 (6,2%)
Patienten mit M1+M0 (PSA-Wert >10 ng/mL) und LHRH-Resistenz (mCRPC)	200/4.888 (4,1%)
Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC	186/4.888 (3,8%)

Quelle: ProstaWeb Analyse von Docxcellence GmbH, 2012 im Auftrag für Janssen-Cilag (Docxcellence GmbH, 2012)

Zusätzlich wurden in der durchgeführten Literaturrecherche lediglich zwei Studien identifiziert, die den Anteil der asymptomatischen und/oder mild symptomatischen Patienten mit mCRPC bestimmt hatten. Heidenreich et al. (2012b) hatten mittels Fragebogen die Therapiegewohnheiten von 200 Urologen in zwölf europäischen Ländern abgefragt. Insgesamt bezog sich diese Studie auf die Auswertung von 27.442 PCa-Patienten. Aus Deutschland nahmen 33 Urologen teil, von denen jeder Urologe im Schnitt über 200 Patienten pro Jahr mit einem PCa berichten konnte. In dieser Studie betrug der Anteil der asymptomatischen Patienten mit Knochenmetastasen 43%. Der Anteil der mild symptomatischen Patienten war nicht angegeben. In einer von Inoue et al. (2009) publizierten Studie wurden zum Zeitpunkt der Diagnose des mCRPC bei 45% der Patienten Knochenschmerzen festgestellt. Demnach müssten 55% der mCRPC-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des mCRPC asymptomatisch und oder mild symptomatisch gewesen sein.

Überleben bei M1 / Überleben bei mCRPC

Das relative 5-Jahres-Überleben nach primärer Metastasierung betrug in der SEER-Datenbank 27,8% (National Cancer Institute - Surveillance Epidemiology and End Results (NCI-SEER), 2012) und in klinischen Krebsregistern in Deutschland (KKR) 26,1% (Hoschke et al., 2012) bezogen auf alle M1-Patienten (unter Einschluss der mCRPC-Patienten). In den letzten 10 Jahren ist im relativen Überleben bei primärer Metastasierung jedoch keine Verbesserung erreicht worden.

Tabelle 3-11: Überleben bei Patienten mit metastasiertem PCa

Referenz	Studien- oder Datencharakteristika	5-Jahres-Überlebensrate nach Metastasierung
National Cancer Institute - Surveillance Epidemiology and End Results (NCI-SEER) (2012)	Metastasierte PCa-Patienten	27,8%
Hoschke et al. (2012)	Klinische Krebsregister (KKR), Deutschland Basis: 195.850 Datensätze	26,1%
Tumorregister München (TRM) (2010)	n=1.848	<65 Jahre 31,9% 60–69 Jahre 21,5% 70–74 Jahre 19,3% 75+ Jahre 27,4%

Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation (Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC) anhand der Prävalenzen der Vorstadien für das Jahr 2012

Referenz/Quellen	Zielvariable	Mittel	Bereich
Robert Koch Institut (RKI) (2012) (fortgeschrieben mit konstanten altersspezifischen Raten)	Inzidenz (ICD-10 C61) Anzahl jährlicher Neuerkrankungen PCa	67.193	kein Bereich angegeben
Janssen-Cilag GmbH (2011) Pharmametrics GmbH (2012)	1. Prävalenz PCa	717.231	666.479 – 767.983
Janssen-Cilag GmbH (2011) (6,8%) / GKV-Analyse (10,9%) (Sittig und Friedel, 2012) / ProstaWeb (6,2%) (Docxcellence GmbH, 2012) / SEER Datenbank, USA (6,3%) (Pharmametrics GmbH, 2012); / Hoschke et al. (2012) (5% - 6%)	<i>Anteil von 1:</i> 2. Prävalenz metastasiertes PCa Anteil PCa-Patienten mit Metastasen	7,2% 51.820	7,2% 48.153 – 55.487
Heidenreich et al. (2012b) (48%) ProstaWeb (56,5%) (Docxcellence GmbH, 2012)	<i>Anteil von 2:</i> 3. Prävalenz mCRPC Anteil metastasierte PCa-Patienten mit CRPC	52,3% 27.076	52,3% 25.160 – 28.992
Heidenreich et al. (2012b) (43%) Inoue et al. (2009) (55%) ProstaWeb (93%) (Docxcellence GmbH, 2012) GKV Analyse (65%) (Sittig und Friedel, 2012)	<i>Anteil von 3:</i> 4. Prävalenz asymptomatisch oder mild symptomatischem mCRPC (Geschätzte Zielpopulation)	64% 17.238	64% 16.019 – 18.458
	Davon GKV (89%)	15.342	14.257 – 16.428

ICD: International Classification of Diseases

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-13: Entwicklung der Prävalenz des mCRPC und der Mortalität in Deutschland über die nächsten 5 Jahre nach 2010

Jahr	Mittelwert der Prävalenz des mCRPC (alle lebenden mCRPC-Patienten)	Mittelwert der Prävalenz des asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC (alle lebenden asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC-Patienten)	Mortalität
2010	23.578	15.011	13.022
2011	25.323	16.122	13.464
2012	27.076	17.238	13.906
2013	28.837	18.360	14.348
2014	30.606	19.486	14.790
2015	32.384	20.618	15.231
2016	34.173	21.757	15.714
2017	35.975	22.904	16.197

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Abirateronacetat	15.342 (2012)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da es keine Daten oder Statistiken zur Anzahl der Patienten mit asymptomatischem und mild symptomatischem mCRPC für Deutschland gibt, musste die Schätzung der Zielpopulation aus vorhandenen berichteten Daten (Inzidenz, Prävalenz, Überlebensraten), aus Studien, in denen der Anteil der mCRPC-Patienten bestimmt wurde, sowie aus speziell zu diesem Zweck in Auftrag gegebenen Analysen vorhandener Datenbanken und Register hergeleitet werden. Ausgangspunkt der Herleitung war die geschätzte 10-Jahres-Prävalenz auf Basis der berichteten Inzidenz und der Überlebensraten, die zwischen 76% (Gondos et al., 2007) und 92% (Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in

Deutschland (GEKID), 2012) lag. Somit konnte die Prävalenz in einem Bereich zwischen 666.479 und 767.983, mit einem Mittelwert von 717.231 angegeben werden.

Die weiteren Variablen zur Herleitung der Zielpopulation (i) Anteil der Patienten mit mPCa, (ii) Anteil der Patienten mit mCRPC, (iii) Anteil der Patienten mit asymptomatischem und mild symptomatischem mCRPC, konnten aus verschiedenen Quellen belegt werden. So konnte der Anteil der Patienten mit metastasiertem PCa aus den Kassenanalysen, die bereits für das Dossier 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) erhoben worden sind, sowie aus den neueren Analysen des ProstaWeb und aus der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Analyse, 2012 (Sittig und Friedel, 2012) bestimmt werden. Die identifizierten Metastasierungsraten lagen zwischen 5.5% - 10.9% mit einem Mittelwert von 7.2%. Nur die Daten der GKV-Analyse von Sittig und Friedel (2012) lagen mit einem Anteil von 10.9% höher.

Der Anteil der metastasierten PCa-Patienten mit CRPC konnte nur aus zwei Quellen belegt werden (i) aus der Analyse des ProstaWeb mit 56,5% (Docxcellence GmbH, 2012) und (ii) aus der Studie von Heidenreich et al. (2012b) mit 48%. Da diese beiden Studien die einzigen identifizierten Quellen zur Bestimmung des Anteils von mCRPC-Patienten waren, wurde für die Schätzung der Zielpopulation wieder der Mittelwert zugrundegelegt (52,3%).

Studien die speziell den Anteil der mCRPC-Patienten mit asymptomatischem und mild symptomatischem mCRPC untersucht haben, sind in der Literaturrecherche (Janssen-Cilag, 2012) nicht identifiziert worden. Für die Bestimmung des Anteils der Patienten mit asymptomatischem und mild symptomatischem mCRPC konnten jedoch vier Quellen herangezogen werden. In der Studie von Inoue et al. (2009) berichteten die Autoren, dass zum Zeitpunkt der Diagnose von CRPC 84% Knochenmetastasen aufwiesen und 44,7% Knochenschmerzen hatten. Auch erhielten nur 44% Opiate, demnach wurde angenommen, dass 55% der Patienten ein asymptomatisches oder mild symptomatisches mCRPC aufwiesen. Ein ähnlicher Anteil asymptomatischer oder mild symptomatischer mCRPC-Patienten wurde in der Studie von Heidenreich et al. (2012b) dokumentiert mit 43%. In der neuesten GKV-Analyse lag der Anteil der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischen mCRPC bei 65% (Sittig und Friedel, 2012). Die einzige Quelle, in der der Anteil der asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC-Patienten wesentlich höher war, war die von Janssen-Cilag in Auftrag gegebene Analyse des ProstaWeb (Docxcellence GmbH, 2012). In dieser Analyse lag der Anteil der asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC-Patienten bei 93%. Dieser Anteil erscheint in Relation zu den anderen genannten Referenzen hoch, kann jedoch ebenso als realistischer Wert basierend auf der aktuellen Behandlungsrealität in Kliniken und urologischen Praxen angesehen werden und wurde daher in den Berechnungen berücksichtigt. Für die Herleitung der Zielpopulation wurden alle vier Quellen berücksichtigt und der Mittelwert gebildet (64%).

In der Bundesrepublik leben 78,9 Millionen Krankenversicherte, davon sind 69,9 Millionen Personen in der GKV versichert (GKV-Spitzenverband, 2012). Daraus lässt sich folgern, dass im Durchschnitt 89% der Krankenversicherten in der GKV versichert sind. Demnach gab es

in Jahr 2012 in Deutschland 15.342 in der GKV versicherte Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC.

Obwohl die Prävalenz und Inzidenz des PCa in den vergangenen Jahren kontinuierlich zugenommen hat, ist die Sterberate annähernd konstant geblieben. Ob eine frühzeitigere Diagnose oder eine verbesserte Therapie für die konstante Sterberate bei steigender Prävalenz und Inzidenz verantwortlich ist, konnte bisher nicht gezeigt werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Zielpopulation von 15.342 gesetzlich versicherten Patienten infolge einer Zunahme der älteren Bevölkerung über die nächsten Jahre nur leicht ansteigen wird.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Abirateronacetat	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe): PSA-Wert ≤ 114 ng/mL und BPI-Score 0 oder 1	Erheblich	11.506
Abirateronacetat	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe): PSA-Wert > 114 ng/mL und/oder BPI-Score 2 oder 3	Beträchtlich	3.836

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Zielpopulation einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P sind 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. Da in den Auswertungen der COU-AA-302-Studiendaten im weiteren Verlauf auf zwei

Patientengruppen mit unterschiedlichem Zusatznutzen eingegangen werden soll, werden diese nachfolgend kurz dargestellt.

Für die Auswertung der COU-AA-302-Studiendaten erfolgte eine Stratifizierung der Studienpopulation anhand der klinisch relevanten Parameter PSA-Wert (basierend auf einem Grenzwert von 114 ng/mL für den Baseline-PSA-Wert) und Schmerz (erfasst mittels BPI-Frage 3 unterteilt nach BPI 0/1 versus 2/3). Die Studienpopulation wurde unter Anwendung dieser beiden Stratifizierungskriterien unterteilt in die folgenden beiden Patientengruppen, für die eine getrennte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt.

1. Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (nachfolgend als Günstige-Prognose-Gruppe bezeichnet): Patienten im Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist und die einen Baseline-PSA-Wert ≤ 114 ng/mL und gleichzeitig einen Baseline-BPI-Score 0/1 haben.
2. Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (nachfolgend als Ungünstige-Prognose-Gruppe bezeichnet): Patienten im Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist und die einen Baseline-PSA-Wert > 114 ng/mL und/oder einen Baseline-BPI-Score 2/3 haben.

In der vorliegenden Studie (COU-AA-302) betrug der Anteil der Patienten, die der Günstige-Prognose-Gruppe angehörten, die also gleichzeitig einen PSA-Wert ≤ 114 ng/mL und einen BPI-Score von 0 oder 1 hatten, 51% der Studienpopulation und der Anteil der Patienten, die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehörten, die also einen PSA-Wert > 114 ng/mL und/oder einen BPI-Score 2 oder 3 hatten, 49% der Studienpopulation. Von den Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 114 ng/mL hatten 68% gleichzeitig einen BPI von 0 oder 1.

Epidemiologische Daten zur Verteilung dieser beiden Studienpopulationen in der allgemeinen Patientenpopulation in Deutschland liegen derzeit nicht vor, eine Erfassung erfolgt jedoch aktuell anhand einer Analyse der Datenbank ProstaWeb. In einer vorläufigen Abfrage von Patienten dieser Datenbank zeigte sich, dass etwa 95% der Patienten einen PSA-Wert ≤ 114 ng/mL bei Eintritt in das Stadium des mCRPC hatten, Daten zum Vorkommen von Schmerz in dieser Population existieren zurzeit noch nicht, eine Erfassung und Auswertung ist jedoch momentan in Bearbeitung. In weiteren Studien und Zulassungsstudien, die in der Indikation des CRPC bzw. des hormonrefraktären PCa erfolgten, zeigte sich, dass 87-94% der Studienpatienten infolge eines progredienten PSA-Wertes klinisch manifest wurden, wenn sie das Stadium des progredienten CRPC erreichten; dagegen nur 35-36% der Studienpatienten durch Schmerz (Petrylak et al., 2004; Tannock et al., 2004; Scher et al., 2005; Scher et al., 2008). In der Zulassungsstudie für Docetaxel TAX 327 hatten dagegen lediglich 50% der Patienten einen Baseline-PSA-Wert von maximal 114 ng/mL, der Anteil der Patienten mit Schmerzen bzw. von Patienten in einem weiter progredienten Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt des Studieneintritts war hier mit 55% der Patienten zudem auch entsprechend

größer als in anderen Studien und der COU-AA-302 (Berthold et al., 2008), so dass diese Studienpopulation die Population der mCRPC-Patienten in Deutschland, die in der vorliegenden Indikation behandelt werden sollen, eher nicht widerspiegelt, und daher zur Abschätzung des Anteils der Günstige-Prognose-Gruppe in der Zielpopulation nicht herangezogen werden kann.

Bei der Bewertung aller hier aufgeführten Studien muss berücksichtigt werden, dass keine Angaben zur Korrelation des Baseline-PSA-Wertes mit dem Ausmaß oder Vorhandensein des Schmerzes existierten und auch keine Angaben darüber, welcher Anteil der Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 114 ng/mL noch keinen Schmerz bei Studieneintritt hatten. Des Weiteren gibt es bisher generell keine validen Daten zur Korrelation zwischen Baseline-PSA-Wert und Baseline-Schmerz, d.h. obwohl beide Parameter für sich alleine valide prognostische Charakteristika bei Patienten mit einem metastasierten PCa darstellen, muss ein hoher PSA-Wert nicht zwingend mit dem Ausmaß der Schmerzen korrelieren.

Wenn man jedoch, wie oben dargestellt von einem ähnlichen Anteil an Patienten ohne relevanten Schmerz und einem niedrigen PSA-Wert (in diesem Fall maximal 114 ng/mL) ausgeht, also einem Anteil von 68%, würde man anhand der vorliegenden Daten aus verschiedenen Studien, die in dieser Indikation durchgeführt wurden (unter Einschluss der COU-AA-302), und der Registeranalyse des ProstaWeb einen Anteil der Günstige-Prognose-Gruppe an mCRPC-Patienten von 59-68% erhalten. Da insgesamt davon ausgegangen werden kann, dass es infolge der Zulassung von Abirateronacetat in dieser Indikation zu einem früheren Beginn der Therapie im Stadium des mCRPC kommen wird, als dies bisher der Fall war, kann man schlussfolgern, dass der Anteil der Günstige-Prognose-Gruppe in den kommenden Jahren tendenziell größer werden wird, so dass im Folgenden von einem Anteil von 75% der Günstige-Prognose-Gruppe in der Zielpopulation ausgegangen werden soll.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Abschnitt 3.2 wurden Fachpublikationen, Leitlinien und Studiendaten aus den internen Datenbanken, öffentlichen Studiendatenbanken sowie dem Dossier 2011-10-01-D-023 entnommen. Durch orientierende Recherchen bei Pubmed/MEDLINE und Internetsuchen wurde die vorliegende Literatur ergänzt und aktualisiert. Pubmed/MEDLINE-Recherchen erfolgten unter Anwendung der folgenden Suchwörter: metastatic castration resistant prostate cancer (bzw. metastatic prostate cancer oder hormone refractory prostate cancer), prognosis (bzw. prognostic parameters, risk parameters, risk factors oder risk), progression und stratification in unterschiedlicher Kombination.

Um Aussagen zur Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland machen zu können, wurde die Firma Pharmametrics GmbH, Freiburg, mit der Schätzung der Prävalenz-

und Inzidenzdaten in Deutschland beauftragt (Pharmametrics GmbH, 2012). Eine umfassende Literatur- und Datensuche wurde in elektronischen Literaturdatenbanken (Medline², EMBASE³, Cochrane Database of Systematic Reviews, HTA⁴ (und DAHTA), DARE⁵) durchgeführt. Die genaue Beschreibung der Recherchestrategie ist im Modul 5 hinterlegt (Janssen-Cilag, 2012). Zusätzlich wurden Berichte von Krebsregistern sowie die Referenzlisten aus zuvor identifizierten Artikeln manuell nach weiteren Referenzen durchsucht.

Für die Suchstrategie wurden relevante Schlüsselfragen zur Bestimmung der Zielpopulation formuliert. Die Schlüsselfragen betrafen (i) die Stadienverteilung, zur Bestimmung aller Patienten mit metastasiertem PCa, (ii) den Anteil der metastasierten Patienten mit Kastrationsresistenz (mCRPC), sowie (iii) den Anteil der asymptomatischen und mild symptomatischen mCRPC-Patienten.

Die Suche beschränkte sich auf Publikationen in deutscher und englischer Sprache aus den Jahren 2001 bis 2012. Die zeitliche Einschränkung wurde getroffen, um möglichst aktuelle epidemiologische Informationen zu erhalten. Von den in der Suche identifizierten relevanten Titeln wurden die Abstracts gesichtet und für relevant befundene Artikel im Volltext nach verwertbaren Informationen bezüglich der Epidemiologie, Stadienverteilung sowie der Symptomatik (asymptomatisches und mild symptomatisches mCRPC) in Deutschland gesichtet.

Für die Identifikation von Prävalenz- und Inzidenzdaten sowie für die zukünftige Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit wurden die Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS, <https://www.destatis.de/DE/Startseite.html>), des RKI (Robert Koch Institut (RKI), 2012) sowie GLOBOCAN (International Agency for Research in Cancer (IARC), 2012) konsultiert und das Internet nach weiteren möglichen Quellen durchsucht. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des Prostatakarzinoms bewertet.

Die genannten Internetquellen bieten eine gute Übersicht über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms im Allgemeinen. So liefert das RKI Daten zur absoluten und altersstandardisierten Inzidenz, Prävalenz und Mortalität (Sterbefälle und Sterberaten) des Prostatakarzinoms sowie Einblicke über die Entwicklung der Epidemiologie über die letzten Jahre. Die Datenbank von GLOBOCAN vermittelt aggregierte Informationen zur Epidemiologie und Mortalität des Prostatakarzinoms im internationalen Vergleich.

² Medline - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

³ EMBASE - <http://www.embase.com/>

⁴ HTA, Health Technology Assessment - <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/AboutHTA.asp> insbesondere die DAHTA-Datenbank, die HTA-Berichte der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment sowie anderer Institutionen im deutschen Gesundheitswesen wie der Bundesärztekammer oder den Bundesausschüssen enthält - DAHTA - <http://www.dimdi.de/static/de/db/dbinfo/dahta.htm>

⁵ DARE, Database of Abstracts of Reviews of Effects - <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutDare.asp>

Die konsultierten Internetquellen ermöglichten jedoch keine Differenzierung nach Stadien oder Symptomatik. Daher eignen sich diese Quellen nur bedingt zur Ermittlung der für Deutschland geltenden Prävalenz- und Inzidenzdaten für das im Krankheitsverlauf weit fortgeschrittene mCRPC. Auch aus der Literaturrecherche konnten nur einzelne Studien identifiziert werden, aus denen der Anteil der Patienten mit symptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC bestimmt oder abgeleitet werden konnte. Deshalb mussten für die Herleitung und Schätzung der Zielpopulation, Patienten mit asymptomatischem und mild symptomatischem mCRPC, weitere Quellen identifiziert und Analysen durchgeführt werden.

Zunächst wurden die bereits für das Dossier 2011-10-01-D-023 durchgeführten Analysen zur Bestimmung des Anteils der metastasierten PCa- und mCRPC-Patienten herangezogen. Diese Ergebnisse stammten aus Krankenkassendatanalysen des TEAM GESUNDHEIT und von SGH Consulting sowie aus dem Arzneimittelreport 2010 von Glaeske & Schick Tanz, einer Analyse der Versicherten der GEK in 2008 (Janssen-Cilag GmbH, 2011).

Da auch in diesen Datenbanken keine spezifische Aussage zu dem Anteil der asymptomatischen und mild symptomatischen mCRPC-Patienten gemacht werden konnten, wurden die vorhandenen Daten mit zwei weiteren speziell von Janssen-Cilag in Auftrag gegebenen Analysen ergänzt: (i) Analyse des ProstaWeb (Docxcellence GmbH, 2012), ein deutschlandweites klinisches Prostatakrebs Register (n=5.677, Subanalyse fortgeschrittenes PCa, n=1.964) und (ii) eine GKV-Analyse (Gesamtkollektiv n= 1.017.857, Subanalyse PCa, n=16.810; Subanalyse mPCa, n=1.824), um aus diesen Datensätzen die Anteile der Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischen mCRPC bestimmen zu können (Sittig und Friedel, 2012). Die GKV-Analyse umfasste ein Kollektiv gesetzlich Versicherter, die anhand ihrer dokumentierten Behandlungen in den Abrechnungsdaten als Patienten mit einer PCa Diagnose (ICD-10 C61) identifiziert werden konnten (aus ambulanter (niedergelassener Bereich) und stationärer Behandlung sowie aus eingelösten Arzneimittelverordnungen).

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Homepage des GKV-Spitzenverbandes (<http://www.gkv-spitzenverband.de/>) konsultiert.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Abouassaly, R., Paciork, A., Ryan, C. J., et al. 2009. Predictors of clinical metastasis in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: results from CaPSURE. *Cancer* [Online], 115. Verfügbar: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.24526/pdf> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [2] Akaza, H., Carroll, P., Cooperberg, M. R., et al. 2012. Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: advancing the global understanding of prostate cancer and its management. *Japanese journal of clinical oncology* [Online], 42. Verfügbar: <http://jjco.oxfordjournals.org/content/42/3/226.full.pdf+html> [Aufgerufen am 03.12.2012].

- [3] Albertsen, P. C., Aaronson, N. K., Muller, M. J., et al. 1997. Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. *Urology*, 49, 207-16; discussion 216-7.
- [4] American Joint Committee on Cancer (AJCC). 2009. Prostate Cancer Staging. 7th Edition Staging Posters [Online]. Verfügbar: <http://www.cancerstaging.org/staging/posters/prostate24x30.pdf> [Aufgerufen am 11.12.2012].
- [5] Attard, G., Reid, A. H., Yap, T. A., et al. 2008. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 4563-71.
- [6] Attard, G., Reid, A. H., Olmos, D., et al. 2009. Antitumor activity with CYP17 blockade indicates that castration-resistant prostate cancer frequently remains hormone driven. *Cancer research* [Online], 69. Verfügbar: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/12/4937.full.pdf+html> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [7] Balk, S. P. & Knudsen, K. E. 2008. AR, the cell cycle, and prostate cancer. *Nuclear receptor signaling* [Online], 6. Verfügbar: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254330/pdf/nrs06001000.pdf> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [8] Barmer GEK. 2012. BARMER GEK Report Krankenhaus 2012. Schwerpunktthema: Die akut-stationäre Versorgung des Prostatakarzinoms. Verfügbar: <http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Presseportal/Subportal/Presseinformationen/Archiv/2012/120724-Report-Krankenhaus-2012/PDF-Report-Krankenhaus-2012,property=Data.pdf> [Aufgerufen am 11.12.2012].
- [9] Becze, E. 2012. *Manage side effects of cabazitaxel in patients with castrate-resistant prostate cancer* [Online]. Adresse: <http://www.onsconnect.org/2012/09/5min/manage-side-effects-of-cabazitaxel-in-patients-with-castrate-resistant-prostate-cancer> [Aufgerufen am 08.01.2013].
- [10] Berthold, D. R., Pond, G. R., Soban, F., et al. 2008. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 242-5.
- [11] Blumberg, J. M., Kwon, E. O., Cheetham, T. C., et al. 2011. Early development of castrate resistance varies with different dosing regimens of luteinizing hormone releasing hormone agonist in primary hormonal therapy for prostate cancer. *Urology*, 77, 412-6.
- [12] Bracarda, S., Logothetis, C., Sternberg, C. N., et al. 2011. Current and emerging treatment modalities for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international*, 107 Suppl 2, 13-20.
- [13] Cabrera, C., Hirst, C., Hayflinger, C., et al. 2010. Co-morbidity among hormone resistant prostate cancer patients in the US. In: Abstracts of the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management. August 19-22, 2010. Brighton, United Kingdom. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 19 Suppl 1, S261.
- [14] Carter, B. S., Bova, G. S., Beaty, T. H., et al. 1993. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *The Journal of urology*, 150, 797-802.

- [15] Casey, R. G., Corcoran, N. M. & Goldenberg, S. L. 2012. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian journal of andrology*, 14, 226-31.
- [16] Chamberlain, J., Melia, J., Moss, S., et al. 1997. Report prepared for the Health Technology Assessment panel of the NHS Executive on the diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer in England and Wales. *British journal of urology*, 79 Suppl 3, 1-32.
- [17] Cheng, K. K. & Lee, D. T. 2011. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 78, 127-37.
- [18] Chi, K. N., Scher, H. I., Molina, A., et al. 2012. Exploratory analysis of survival benefit and prior docetaxel (D) treatment in COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Genitourinary Cancers Symposium* [Online]. Verfügbar: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=116&abstractID=89078 [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [19] Coleman, R. E. 2006. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [Online], 12. Verfügbar: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/20/6243s.full.pdf> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [20] de Bono, J. S., Oudard, S., Ozguroglu, M., et al. 2010. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*, 376, 1147-54.
- [21] de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., et al. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 364, 1995-2005.
- [22] Decision Resources (DR). 2011. Prostate cancer in Germany: An epidemiological review and projection of cases.
- [23] Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). 2007. *Häufigste Krebstodesursachen* [Online]. Adresse: http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [24] Docxcellence GmbH. 2012. REPORT ProstaWeb-Datenbank-Abfrage zu Patienten mit asymptomatischem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC).
- [25] Doyle-Lindrud, S. 2012. Managing side effects of the novel taxane cabazitaxel in castrate-resistant prostate cancer. *Clinical journal of oncology nursing*, 16, 286-91.
- [26] Ervik, B. & Asplund, K. 2012. Dealing with a troublesome body: a qualitative interview study of men's experiences living with prostate cancer treated with endocrine therapy. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, 16, 103-8.
- [27] Fossa, S. D., Slee, P. H., Brausi, M., et al. 2001. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19, 62-71.
- [28] Fujimura, T., Takahashi, S., Kume, H., et al. 2009. Cancer-related pain and quality of life in prostate cancer patients: assessment using the Functional Assessment of

- Prostate Cancer Therapy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 16, 522-5.
- [29] GKV-Spitzenverband. 2012. Mitglieder und Versicherte GKV - PKV. Verfügbar: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/GKV-Kennzahlen_MitgliederVersicherte_Q3_2012.jpg [Aufgerufen am 07.01.2013].
- [30] Glaeske, G. & Schicktanz, C. 2010. BARMER GEK Arzneimittel-Report 2010. Auswertungsergebnisse der Barmer GEK Arzneimitteldaten aus den Jahren 2008 bis 2009. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 2* [Online]. Verfügbar: http://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Komponenten/gemeinsame__PDF__Dokumente/Reports/Arzneimittel_20Report_20lang,property=Data.pdf [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [31] Gondos, A., Arndt, V., Holleczeck, B., et al. 2007. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *International journal of cancer. Journal international du cancer* [Online], 121. Verfügbar: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.22683/pdf> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [32] Heidenreich, A. 2004. Diagnostik und Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie, Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis* [Online], 11 (Sonderheft 6) (Ausgabe für Österreich). Verfügbar: <http://www.kup.at/kup/pdf/4621.pdf> [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [33] Heidenreich, A. 2006. [Therapy of hormone-refractory prostate cancer]. *Der Urologe. Ausg. A*, 44, 1481-94; quiz 1495.
- [34] Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., et al. 2012a. Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [35] Heidenreich, A., Witjes, W. P., Bjerklund-Johansen, T. E., et al. 2012b. Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication with a focus on expectations, perceived barriers and guideline compliance related to the use of bisphosphonates. *Urologia internationalis*, 89, 30-8.
- [36] Hirst, C. J., Cabrera, C. & Kirby, M. 2012. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: A longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer epidemiology*, 36, e349-53.
- [37] Horwich, A., Parker, C., Bangma, C., et al. 2010. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 21 Suppl 5, v129-33.
- [38] Hoschke, B., Kindt, B., Tillack, A., et al. 2012. Update Epidemiologie Prostatakarzinom in Deutschland. Verfügbar: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/Fachvertraege%20DKK%202012/Prostata_Update%20Epi_DKK2012.pdf [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [39] Hughes, C., Murphy, A., Martin, C., et al. 2005. Molecular pathology of prostate cancer. *Journal of clinical pathology*, 58, 673-84.

- [40] Inoue, T., Segawa, T., Kamba, T., et al. 2009. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology*, 73, 1104-9.
- [41] International Agency for Research in Cancer (IARC). 2012. *Fast Stats Globocan 2008* [Online]. Adresse: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=276> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [42] Janssen-Cilag, G. 2012. Suchstrategie für Literaturrecherche: Prävalenz-Inzidenz.
- [43] Janssen-Cilag GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abirateronacetat (Zytiga®). Verfügbar: <http://www.g-ba.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche%5Bsuchbegriff%5D=dossier+zytiga&suche%5Boffset%5D=0&suche%5Bsortierung%5D=relevanz&suche%5Bkategorie%5D=alle> [Aufgerufen am 12.12.2012].
- [44] Jemal, A., Siegel, R., Xu, J., et al. 2010. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60, 277-300.
- [45] Kirby, M., Hirst, C. & Crawford, E. D. 2011. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice* [Online], 65. Verfügbar: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x/pdf> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [46] Knudsen, K. E. & Scher, H. I. 2009. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 15, 4792-8.
- [47] Lam, J. S., Leppert, J. T., Vemulapalli, S. N., et al. 2006. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *The Journal of urology*, 175, 27-34.
- [48] Lewinshtein, F. & Porter, C. Death due to competing risks in patients with metastatic prostate cancer. Genitourinary Cancers Symposium, ASCO meeting abstract: 26, 2010.
- [49] Lu-Yao, G. L. & Yao, S. L. 1997. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*, 349, 906-10.
- [50] Mehnert, A., Lehmann, C., Graefen, M., et al. 2009. Depression, anxiety, post-traumatic stress disorder and health-related quality of life and its association with social support in ambulatory prostate cancer patients. *European journal of cancer care*, 19, 736-45.
- [51] Morgan, C., McEwan, P., Chamberlain, G., et al. 2010. Castrate resistant prostate cancer (CRPC): a UK epidemiology study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 13, A26 [abstract PCN19].
- [52] Moul, J. W. & Dawson, N. 2012. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer investigation*, 30, 1-12.
- [53] National Cancer Institute - Surveillance Epidemiology and End Results (NCI-SEER). 2012. *SEER Stat Fact Sheets: Prostate* [Online]. Adresse: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [54] National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C). 2008. Prostate cancer: diagnosis and treatment (Full Guideline). Verfügbar: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG58FullGuideline.pdf> [Aufgerufen am 29.11.2012].

- [55] OnkoDataMed GmbH. 2011. Retrospektive Auswertung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom.
- [56] Petrylak, D. P., Tangen, C. M., Hussain, M. H., et al. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, 1513-20.
- [57] Pharmametrics GmbH. 2012. Herleitung der Zielpopulation Nutzendossier (asymptomatisches, mild symptomatisches mCRPC).
- [58] Prostate Cancer Foundation (PCF). 2012. *Understanding Prostate Cancer* [Online]. Adresse: http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEpH/b.5802045/k.6D36/What_Is_Prostate_Cancer.htm [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [59] Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) 2000. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 355, 1491-8.
- [60] Robert Koch Institut (RKI) & Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID). 2010. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Verfügbar: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [61] Robert Koch Institut (RKI). 2012. Zentrum für Krebsregisterdaten: ICD-10 C61 (Prostata). Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/datensaetze_gesamt_tabelle.html.
- [62] Robert Koch Institut (RKI) & Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID). 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Verfügbar: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [63] Ryan, C. J., Elkin, E. P., Cowan, J., et al. 2007. Initial treatment patterns and outcome of contemporary prostate cancer patients with bone metastases at initial presentation: data from CaPSURE. *Cancer* [Online], 110. Verfügbar: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22736/pdf> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [64] Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., et al. 2012. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*.
- [65] Scher, H. I., Morris, M. J., Kelly, W. K., et al. 2005. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11, 5223-32.
- [66] Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., et al. 2008. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 1148-59.
- [67] SGH Consulting. 2011. Ergebnisse einer Kassendatenanalyse zur Versorgung des metastasierenden Prostata-Ca unter besonderer Berücksichtigung der Chemotherapie.
- [68] Singer, E. A. & Srinivasan, R. 2012. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. *Urologic oncology*, 30, S15-9.

- [69] Sittig, D. & Friedel, H. 2012. Prävalenz und Behandlung des Prostatakarzinoms und des metastasierten Prostatakarzinoms in der GKV.
- [70] Smith, D. C. 1997. Secondary hormonal therapy. *Seminars in urologic oncology*, 15, 3-12.
- [71] Smith, M. R., Kabbinavar, F., Saad, F., et al. 2005. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23, 2918-25.
- [72] Sonpavde, G., Hutson, T. E. & Berry, W. R. 2006. Hormone refractory prostate cancer: Management and advances. *Cancer treatment reviews*, 32, 90-100.
- [73] Strum, S. B. & McDermed, J. E. 2001. Prostata-Karzinom: Chemotherapie (geschrieben in 1. Linie für den Onkologen). *Kontakt-, Informations- & Selbsthilfe-Stelle Prostatakrebs* [Online]. Verfügbar: <http://www.prostatakrebs.de/informationen/pdf/Chemotherapie.PDF> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [74] Tannock, I. F., Osoba, D., Stockler, M. R., et al. 1996. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14, 1756-64.
- [75] Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, 1502-12.
- [76] Tassinari, D., Sartori, S., Tamburini, E., et al. 2008. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Journal of palliative medicine*, 11, 492-501.
- [77] TEAM GESUNDHEIT. 2011. Identifikation von Versicherten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatacarcinom in Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Pre-Test).
- [78] Tumorregister München (TRM). 2010. Tumorregister München: Prostatakarzinom. Abbildung 3 Gesamtüberleben ab Metastase nach progressionsfreien Intervall (Diagnosejahr >=1998). Verfügbar: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C61__07_20101103_progr.pdf [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [79] Weissbach, L. & Altwein, J. 2009. Active surveillance or active treatment in localized prostate cancer? *Deutsches Arzteblatt international*, 106, 371-6.
- [80] Wirth, M., Weissbach, L., Ackermann, R., et al. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). Verfügbar: www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_ProstataCa_Update_2011_Langversion.pdf [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [81] Wolff, J. M. 2009. *Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom*, Bremen, Uni-Med Verlag AG.
- [82] Yagoda, A. & Petrylak, D. 1993. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer*, 71, 1098-109.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		Kontinuierlich Täglich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT:				
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle vier Wochen	13	13
Abirateronacetat	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose- Gruppe)	Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		Kontinuierlich Täglich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT:				
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH- Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Triptorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle vier Wochen	13	13
Abirateronacetat	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose- Gruppe)	Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednisolon <i>(alternativ zu Prednison)</i>		Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednison <i>(alternativ zu Prednisolon)</i>		Kontinuierlich Täglich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT:				
Goserelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Triptorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle vier Wochen	13	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abwartendes Vorgehen	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	Kontinuierlich	12	12
Prednisolon <i>(alternativ zu Prednison)</i>		Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednison <i>(alternativ zu Prednisolon)</i>		Kontinuierlich Täglich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT				
Goserelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlun- gen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Triptorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle vier Wochen	13	13
Abarelix <i>(Alternativ zu Degarelix)</i>		4-Wochen- Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 15 und 29, danach alle 4 Wochen	15	Zyklus 1: 3 Behandlungs- tage Zyklus 2-12: 1 Behandlungstag
Degarelix <i>(alternativ zu Abarelix)</i>		Kontinuierlich Monatlich	12	12
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose- Gruppe)	Kontinuierlich	12	12
Prednisolon <i>(alternativ zu Prednison)</i>		Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednison <i>(alternativ zu Prednisolon)</i>		Kontinuierlich Täglich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT				
Goserelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Triptorelin <i>(alternativ zu anderen LHRH- Analoga)</i>		Kontinuierlich Alle vier Wochen	13	13
Abarelix <i>(Alternativ zu Degarelix)</i>		4-Wochen- Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 15 und 29, danach alle 4 Wochen	15	Zyklus 1: 3 Behandlungs- tage Zyklus 2-12: 1 Behandlungstag
Degarelix <i>(alternativ zu Abarelix)</i>		Kontinuierlich Monatlich	12	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	Kontinuierlich	12	12
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		Kontinuierlich Täglich	365	365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		Kontinuierlich Täglich	365	365
Unter Beibehaltung der ADT				
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle drei Monate	4	4
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		Kontinuierlich Alle vier Wochen	13	13
Abarelix (Alternativ zu Degarelix)		4-Wochen-Zyklen Zyklus 1: Tag 1, 15 und 29, danach alle 4 Wochen	15	Zyklus 1: 3 Behandlungstage Zyklus 2-12: 1 Behandlungstag
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		Kontinuierlich Monatlich	12	12

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Abirateronacetat (Zytiga[®]) wird täglich verabreicht (Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Die Therapie mit Abirateronacetat erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateronacetat notwendig machen (Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Bei Zugrundelegung einer Therapiedauer von einem Jahr werden 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr notwendig.

Abirateronacetat ist in Kombination mit niedrig dosiertem **Prednison** oder **Prednisolon** (P/P) einzunehmen. Die empfohlene Dosis von P/P beträgt 10 mg täglich (Janssen-Cilag GmbH,

2013a). Die kontinuierliche Therapie mit P/P erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr.

Eine medizinische Kastration mit einem **LHRH-Analagon** soll während der Behandlung mit Abirateronacetat von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden (Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Als LHRH-Analoga kommen Goserelin, Buserelin, Leuprorelin oder Triptorelin in Betracht (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012).

Goserelin (Zoladex[®]) wird monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als ein 3-Monatsdepot-Implantat verabreicht (AstraZeneca und TEVA, 2012). Ausgehend von der wirtschaftlichsten Packungsgröße eines 3-Monats-Implantats werden bei einer Gabe von Goserelin alle drei Monate vier Behandlungstage pro Jahr und pro Patient errechnet.

Buserelin (Profact[®]) wird monatlich oder als 2- oder 3-Monats-Depot verabreicht (Sanofi-Aventis, 2012). Die wirtschaftlichere Packungsgröße einer 3-Monats-Depotinjektion führt zur Berechnung von vier Behandlungstagen pro Jahr und pro Patient.

Leuprorelin (Trenantone[®]) wird alle drei Monate verabreicht (Takeda Pharma, 2012). Daraus ergeben sich für die Berechnung einer Therapiedauer von einem Jahr vier Behandlungstage pro Patient und pro Jahr.

Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie (Decapeptyl[®]) oder als 6-Monats-Therapie (Pamorelin[®]) eingesetzt. Zur ADT wird die vierwöchentliche Therapie häufiger angewendet, da diese besser geeignet ist, auf einen Progress unter ADT zu reagieren und die Behandlung entsprechend kurzfristig und flexibel steuern zu können. Eine Umstellung auf das 6-Monats-Depot erfolgt teilweise bei Patienten mit einem noch hormonsensitiven und nicht kastrationsresistentem PCa oder gelegentlich auch bei Patienten mit einem CRPC, die bereits einen längerfristigen stabilen Krankheitsverlauf unter dieser Substanz gezeigt haben (Ipsen Pharma, 2011); dies ist jedoch nicht die Regel. Somit wird die vierwöchentliche Gabe dem Vergleich zugrunde gelegt. Triptorelin wird alle vier Wochen gegeben (Ferring Arzneimittel, 2012), so dass 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr bestimmt werden können.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT (LHRH-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie) (siehe Abschnitt 3.1.1).

Das **abwartende Vorgehen** erfolgt kontinuierlich und bedarf regelmäßiger Arzt-Patienten-Kontakte, deren Häufigkeit in der Regel patientenindividuell festgelegt wird. Von der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group wird in den klinischen Studien empfohlen, eine Kontrolle des PSA-Wertes alle 3-4 Wochen durchzuführen (Scher et al., 2008). Auch im klinischen Alltag erfolgt eine Kontrolle in der Regel in vierwöchentlichen Abständen. Daher kann als Durchschnittswert für einen Behandlungsmodus des abwartenden Vorgehens der

monatliche Arzt-Patienten-Kontakt zugrunde gelegt werden. In Anlehnung an die regelmäßige Kontrolle des PSA-Wertes und des klinischen Zustandes des Patienten ergeben sich zwölf Behandlungstage pro Patient und Jahr.

Begleitend erfolgt die Behandlung mit einem Kortikosteroid wie **P/P**. Die empfohlene Dosis von P/P beträgt 10 mg täglich (Dutch Urological Association (DUA), 2007; Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Die kontinuierliche Therapie mit P/P erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr, sodass von 365 Behandlungstagen auszugehen ist.

Auf Basis der Leitlinien werden als **ADT LHRH-Analoga** oder –Antagonisten eingesetzt. Als **LHRH-Analoga** stehen die Wirkstoffe Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Triptorelin alternativ zur Auswahl, als **LHRH-Antagonisten** kommen Degarelix und Abarelix in Betracht.

Die Gabe von **Goserelin** (Zoladex[®]), **Buserelin** (Profact[®]), **Leuprorelin** (Trenantone[®]) und **Triptorelin** (Decapeptyl[®]) erfolgt wie als Begleittherapie des zu bewertenden Arzneimittels Abirateronacetat (s.o.).

Abarelix (Plenaxis[®]) wird vierwöchentlich verabreicht; zu Beginn jedoch an den Tagen 1, 15 und 29, ab dann alle vier Wochen (Specialty European Pharma, 2009). Insgesamt ergeben sich bei Zugrundelegung einer Jahrestherapie über 365 Tage 15 Behandlungstage pro Jahr pro Patient.

Degarelix (Firmagon[®]) wird monatlich gegeben (Ferring Arzneimittel, 2010). Es ist von zwölf Behandlungstagen pro Jahr pro Patient auszugehen.

Über die aufgeführten Therapiemöglichkeiten und Behandlungskosten hinaus sind weitere Behandlungsoptionen mit entsprechendem Kostenfaktor zu berücksichtigen. Bei Fortführung der ADT ist in beiden Therapiealternativen eine symptommildernde oder symptompräventive medikamentöse Behandlung des mCRPC-Patienten notwendig.

Solide Tumore wie das mCRPC können zur Bildung von Knochenmetastasen führen, die dann zu skelettbezogenen Komplikationen (Skeletal-related Events, SRE) wie z.B. Rückenmarkskompressionen oder pathologische Frakturen führen können (Coleman, 2006). Die begleitende Therapie mit Denosumab (Xgeva[®]) oder die Gabe von Zoledronsäure (Zometa[®]) wird daher im Stadium des mCRPC zusätzlich empfohlen, um das Auftreten von SRE zu vermeiden, hinauszuzögern bzw. zu reduzieren. Die begleitende präventive Behandlung ist sowohl bei der Gabe von Abirateronacetat als auch während des abwartenden Vorgehens anzuwenden. Jedoch entsteht der Therapieunterschied bei Betrachtung der Zeit bis zum Eintritt der SRE.

Kommt es während des abwartenden Vorgehens schließlich zu einem weiteren Fortschreiten des Tumors im Sinne einer radiografischen Progression mit dem Auftreten von SRE und einer zunehmenden Symptomatik des Patienten, sind weitere therapeutische Interventionen notwendig, z.B. eine Behandlung mit Radionukliden, Bestrahlung von Knochenmetastasen zur Stabilisierung des Knochens und zur Schmerzreduktion oder die operative Behandlung

von Knochenmetastasen und pathologischen Frakturen. Zudem erfolgt dann in der Regel eine Umstellung auf eine medikamentöse Schmerztherapie unter Verwendung von Opioiden ergänzend zu den NSAR, die neben der dann ohnehin aufgrund des Tumors fortschreitenden Einschränkung der Lebensqualität zu einer weiteren Einschränkung infolge von therapiebedingten Nebenwirkungen führt (z.B. Übelkeit, Obstipation) (Tassinari et al., 2008) und eine engmaschigere Therapieüberwachung und weitere Begleitmedikation erforderlich macht. Bei einem weiteren Fortschreiten des Tumors ist schließlich die Notwendigkeit einer Chemotherapie mit Docetaxel gegeben, die zu einer weiteren Reduktion der Lebensqualität führen kann und regulär mit engmaschigen ärztlichen Kontrollen und Laboruntersuchungen als auch intermittierend mit zusätzlichen Hospitalisierungen des Patienten einhergeht. Diese zusätzlich notwendigen therapeutischen Maßnahmen können durch die Therapie mit Abirateronacetat deutlich verzögert oder teilweise auch vermieden werden.

Neben einer signifikanten Verlängerung des rPFS und einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Therapie mit Abirateronacetat konnte in der Zulassungsstudie COU-AA-302 außerdem gezeigt werden, dass genau diese Endpunkte (Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS), die Zeit bis PSA-Progression sowie die Zeit bei erhaltener Lebensqualität, die Zeit bis zur Schmerzprogression und die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes signifikant verlängert werden konnten (siehe Tabelle 3-2 und Modul 4). Dies bedeutet, dass auch die oben beschriebenen und im Falle der Erreichung dieser patientenrelevanten Endpunkte notwendigen Folgetherapien während eines abwartenden Vorgehens deutlich schneller und häufiger notwendig werden und zu zusätzlichen Kosten führen, als dies unter einer Therapie mit Abirateronacetat der Fall ist. Zusätzliche Krankenhauseinweisungen und eine erweiterte ambulante Betreuung bei Patienten mit reduziertem ECOG-PS und zunehmenden Schmerzen müssen für die Therapie des abwartenden Vorgehens häufiger und schneller in die Kostenkalkulationen einbezogen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateronacetat	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	365
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		365
Unter Beibehaltung der ADT		
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		365
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		13
Abirateronacetat		Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)
Prednisolon (alternativ zu Prednison)	365	
Prednison (alternativ zu Prednisolon)	365	
Unter Beibehaltung der ADT		
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	365	
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	4	
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	4	
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	13	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Abirateronacetat	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	365
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		365
Unter Beibehaltung der ADT		
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		365
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		13
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abwartendes Vorgehen	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	12
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		365
Unter Beibehaltung der ADT		
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		365
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		13
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		15

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		12
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	12
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		365
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		365
Unter Beibehaltung der ADT		
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		365
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		4
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		13
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		15
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		12
Abwartendes Vorgehen		Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)
Prednisolon (alternativ zu Prednison)	365	
Prednison (alternativ zu Prednisolon)	365	
Unter Beibehaltung der ADT		
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	365	
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	4	
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)	4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		13
Abarelix (alternativ zu Degarelix)		15
Degarelix (alternativ zu Abarelix)		12

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel	
Abirateronacetat	Amtliche DDD: 1 g 365 x 1 g = 365 g 365 DDD = 1.460 Tabletten à 250 mg
Prednisolon	Amtliche DDD: 10 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 DDD = 730 Tabletten à 5 mg
Prednison	Amtliche DDD: 10 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 DDD = 730 Tabletten à 5 mg
Goserelin	Amtliche DDD: 0,129 mg 365 x 0,129 mg = 47,09 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 10,8 mg
Buserelin	Amtliche DDD: 0,11 mg 365 x 0,11 mg = 40,15 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 9,45 mg
Leuprorelin	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 4 Depotinjektionen à 11,25 mg
Triptorelin	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 13 Depotinjektionen à 3,75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Abwartendes Vorgehen	-
Prednison	Amtliche DDD: 10 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 DDD = 730 Tabletten à 5 mg
Prednisolon	Amtliche DDD: 10 mg 365 x 10 mg = 3.650 mg 365 DDD = 730 Tabletten à 5 mg
Goserelin	Amtliche DDD: 0,129 mg 365 x 0,129 mg = 47,09 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 10,8 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Buserelin	Amtliche DDD: 0,11 mg 365 x 0,11 mg = 40,15 mg 365 DDD = 4 Depotimplantate à 9,45mg
Leuprorelin	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 x 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 4 Depotinjektionen à 11,25 mg
Triptorelin	Amtliche DDD: 0,134 mg 365 X 0,134 mg = 48,91 mg 365 DDD = 13 Depotinjektionen à 3,75 mg
Abarelix	Amtliche DDD: 3,6 mg 365 x 3,6 mg = 1.314 mg 365 DDD = 15 Injektionen à 10 0mg
Degarelix	Amtliche DDD: 2,7mg 365 x 2,7 mg = 985,5 mg 365 DDD = 11 Injektionen à 80 mg und 2 Injektionen à 120 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Abirateronacetat wird einmal täglich in einer Dosis von 1.000 mg (vier Tabletten à 250 mg) oral verabreicht (Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Bei der Annahme von 365 Behandlungstagen (vgl. Tabelle 3-17) entspricht das einer einem Jahresdurchschnittsverbrauch von insgesamt 365.000 mg Abirateronacetat und 1.460 Tabletten à 250 mg pro Patient. Das entspricht der amtlich festgelegten DDD von 1 g für Abirateronacetat gemäß des ATC-Index mit DDD-Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-Arzneimittelindex, 2012).

P/P werden zweimal täglich in einer Dosis von 5 mg oral gegeben (Janssen Research & Development, 2012; Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Bei der Annahme von 365 Behandlungstagen (vgl. Tabelle 3-17) entspricht das einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.650 mg P/P pro Patient. Bei Annahme der Gabe von 5 mg-Tabletten ergibt sich jeweils für P/P ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 Tabletten à 5 mg pro Patient. Die amtliche DDD für P/P ist mit 10 mg festgelegt: Kortikosteroid zur systemischen Anwendung, Glukokortikoid, ATC-Code H02AB06 für Prednisolon und ATC-Code H02AB07 für Prednison (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-Arzneimittelindex, 2012).

Goserelin wird alle drei Monate als Depot mit einer Wirkstoffmenge von 10,8 mg je Depot implantiert (AstraZeneca und TEVA, 2012). Eine Jahrestherapie bedarf vier Depotimplantate à 10,8 mg (=43,2 mg). Die amtliche DDD für Goserelin beträgt 0,129 mg (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-Arzneimittelindex, 2012). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 47,09 mg (=365 x 0,129 mg) pro Patient.

Buserelin wird ebenfalls alle drei Monate als Depot mit einer Wirkstoffmenge von 9,45 mg je Depot implantiert (Sanofi-Aventis, 2012). Eine Jahrestherapie bedarf vier Depotimplantate à 9,45 mg (=37,8 mg). Für Buserelin ist die amtliche DDD mit 0,11 mg festgelegt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-Arzneimittelindex, 2012). Der Jahresdurchschnittsverbrauch beträgt 40,15 mg pro Patient (=365 x 0,11 mg).

Leuprorelin wird alle drei Monate in einer Wirkstoffmenge von 11,25 mg injiziert (Takeda Pharma, 2012). Eine Jahrestherapie bedarf vier Depotinjektionen à 11,25 mg (=45 mg).

Triptorelin wird alle vier Wochen als Depotinjektion mit je 3,75 mg Triptorelin verabreicht (Ferring Arzneimittel, 2012). Für eine Jahrestherapie werden 13 Injektionen pro Patient erforderlich (=48,75 mg).

Die amtliche DDD für Leuprorelin und Triptorelin beträgt jeweils 0,134 mg (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-Arzneimittelindex, 2012). Jeweils würde sich daraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 48,91 mg (=365 x 0,134 mg) pro Patient ergeben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für **abwartendes Vorgehen alleine**, ohne begleitende medikamentöse Therapie, kann ein Jahresdurchschnittsverbrauch in DDD nicht ausgedrückt werden.

Für **P/P, Goserelin, Buserelin, Leuprorelin** und **Triptorelin** gelten die gleichen amtlichen DDD und ein daraus resultierender Jahresdurchschnittsverbrauch wie für das zu bewertende Arzneimittel Abirateronacetat dargestellt.

Abarelix wird an Tag 1, Tag 15 und Tag 29 und danach alle vier Wochen jeweils in einer Dosierung von 100 mg injiziert (Specialty European Pharma, 2009). Bei insgesamt 15 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich eine Gesamtmenge von 1500 mg Abarelix durch 15 Injektionen pro Jahr pro Patient. Die amtliche DDD von Abarelix ist mit 3,6 mg festgelegt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-Arzneimittelindex, 2012). Der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der DDD ergibt 1.314 mg pro Jahr pro Patient.

Degarelix wird monatlich verabreicht, beginnend mit einer Anfangsdosis von 240 mg (2 x 120 mg) und dann jeweils 80 mg (Ferring Arzneimittel, 2010). Daraus ergeben sich bei zwölf Behandlungstagen zwei Injektionen à 120 mg und elf Injektionen à 80 mg Degarelix ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.120 mg durch 13 Injektionen. Die amtliche DDD ist für Degarelix mit 2,7 mg festgelegt (Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) und GKV-

Arzneimittelindex, 2012). Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient beträgt auf DDD-Basis ebenfalls 1.120 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateronacetat (Zytiga® 250 mg, 120 Stück, N2)	5.450,21 €	4.744,46 €
Prednisolon (Prednisolon ACIS 5 mg Tabletten 100 Stück, N3)	14,36 €	12,61 €
Prednison (Prednison 5 mg GALEN Tabletten 100 Stück, N3)	16,12 €	14,37 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 3 Monats- Depot, 2 Stück, N2)	1.013,04 €	884,45 €
Buserelin (Profact® Depot3, 2x1 Stück, N2)	1.009,66 €	881,50 €
Leuprorelin (Trenantone®, 2 Stück, N2)	932,10 €	813,76 €
Triptorelin (Decapeptyl® 3,6 mg, 3 Stück, N3)	600,90 €	524,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Abwartendes Vorgehen	-	-
Prednisolon (Prednisolon ACIS 5 mg Tabletten 100 Stück, N3)	14,36 €	12,61 €
Prednison (Prednison 5 mg GALEN Tabletten 100 Stück N3)	16,12 €	14,37 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 3 Monats- Depot, 2 Stück, N2)	1.013,04 €	884,45 €
Buserelin (Profact® Depot3, 2x1 Stück, N2)	1.009,66 €	881,50 €
Leuprorelin (Trenantone®, 2 Stück, N2)	932,10 €	813,76 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Triptorelin (Decapeptyl [®] 3,6 mg, 3 Stück, N3)	600,90 €	524,46 €
Abarelix (Plenaxis [®] 100 mg, 3 Stück, N2)	1.025,85 €	891,49 €
Degarelix (Firmagon [®] 80 mg, 2 Stück, N3 und Firmagon [®] 120 mg, 2 Stück, N2)	545,59 € 333,19 €	476,16 € 290,64 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Abirateronacetat (Zytiga[®]) ist in der Packungsgröße N2 mit 120 Tabletten in der Wirkstärke 250 mg je Tablette im Markt verfügbar. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) für Zytiga[®] 250 mg, 120 Stück, N2 beträgt 5.450,21 € (Lauer-Fischer, 2013). Von diesem AVP sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130, 130a SGB V (außer Rabatte gemäß § 130a Absatz 8 SGB V) wie folgt in Abzug zu bringen: Zum einen der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V und zum anderen der Herstellerrabatt in Höhe von 16% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 130a Absatz 1 Satz 1, Absatz 1a Satz 1 SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Der Abgabepreis für Abirateronacetat beträgt 4.400 €, auf den der Herstellerrabatt von 16% zu beziehen ist. Von dem AVP sind somit 704 € Herstellerrabatt sowie der Apothekenrabatt von 1,75 € abzuziehen, woraus sich der Netto-AVP von 4.744,46 € ergibt. Basierend auf der Packungsgröße Zytiga[®] 250 mg, 120 Stück, N2 beträgt der Netto-AVP je Tablette 39,54 € (= 4.744,46 €: 120 Tabletten; gerundet) und ergeben bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.460 Tabletten (= 365 x vier Tabletten pro Tag) Gesamtkosten im Jahr in Höhe von 57.728,40 €.

Prednisolon ist zur topischen und systemischen Anwendung in verschiedenen Applikationsformen verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Nur die orale Darreichungsform von Prednisolon in Tablettenform ist zugelassen für die Behandlung onkologischer Erkrankungen, insbesondere der Palliativtherapie maligner Erkrankungen sowie zur Symptomlinderung und -prävention bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten mit Prednison (acis Arzneimittel, 2011). Prednisolon in Tablettenform ist in den Wirkstärken 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg und 50 mg und in den Packungsgrößen N1=20 Stück, N2=50 Stück und N3=100 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Die Kosten niedrigdosierten Prednisolons in der Menge von 2 x 5 mg pro Tag werden anhand der optimalen Packungsgröße ermittelt: Die tägliche Menge von 2 x je 5 mg kann am einfachsten

der Packung mit der Wirkstärke Prednisolon 5 mg entnommen werden, und die in dieser Wirkstärke größtmögliche und damit kostengünstigste Packung ist N3=100 Stück (Lauer-Fischer, 2013). Der Wirkstoff Prednisolon ist festbetrags geregelt. Der Festbetrag für Prednisolon (Stufe I) beträgt in der Packungsgröße N3 14,91 € als AVP je Packung (Lauer-Fischer, 2013). Der AVP der tatsächlich günstigsten Packung, Prednisolon Acis 5 mg Tabletten, 100 Stück, N3, beträgt 14,36 € und der dafür errechnete Netto-AVP 12,61 €. In Abzug gebracht wird lediglich der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V, indem der Herstellerrabatt für festbetrags geregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3 SGB V entfällt. Basierend auf der Packungsgröße Prednisolon ACIS 5 mg, 100 Stück, N3 beträgt der Netto-AVP je Tablette 0,13 € (12,61 €: 100 Tabletten; gerundet) und es ergeben sich bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 Tabletten (=365x2 Tabletten pro Tag) Gesamttherapiekosten im Jahr in Höhe von 94,90 €.

Prednison ist in Tablettenform in den Wirkstärken 1 mg, 5 mg, 20 mg und 50 mg und in den Packungsgrößen N1=20 Stück, N2=50 Stück und N3=100 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Die Kosten niedrigdosierten Prednisons in der Menge von 2 x 5 mg pro Tag werden anhand der optimalen Packungsgröße ermittelt: Die tägliche Menge von 2 x 5 mg kann am einfachsten der Packung mit der Wirkstärke Prednison 5 mg entnommen werden, und die in dieser Wirkstärke größtmögliche und damit kostengünstigste Packung ist N3=100 Stück (Lauer-Fischer, 2013). Der Wirkstoff Prednison ist festbetrags geregelt. Der Festbetrag für Prednison (Stufe I) beträgt in der Packungsgröße N3 16,22 € als AVP je Packung (Lauer-Fischer, 2013). Der AVP der tatsächlich günstigsten Packung, Prednison 5 mg Galen, 100 Stück, N3, beträgt 16,12 € und der dafür errechnete Netto-AVP 14,37 €. In Abzug gebracht wird lediglich der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V, indem der Herstellerrabatt für festbetrags geregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3 SGB V entfällt. Basierend auf der Packungsgröße Prednison 5 mg Galen, 100 Stück, N3 beträgt der Netto-AVP je Tablette 0,14 € (= 14,37 €: 100 Tabletten; gerundet) und es ergeben sich bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 730 Tabletten (= 365x2 Tabletten à 5 mg) Gesamttherapiekosten im Jahr in Höhe von 102,20 €.

Goserelin (Zoladex[®]) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück, N2=2 Stück und N3=3 Stück in den Wirkstärken 3,6 mg und 10,8 mg verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Goserelin wird als Monatsdepotimplantat verabreicht, sodass bei der kontinuierlichen Therapie mit Goserelin die Packung mit der längsten Reichdauer die 3-Monats-Depotimplantate N2=2 Stück darstellt. Eine N3-Packung ist in dieser Wirkstärke nicht vorhanden. Goserelin wird kontinuierlich gegeben, sodass die größte Packungsgröße N2=2 Stück als die wirtschaftlichste Packung angenommen wird. Der AVP für Zoladex[®] 10,8 mg 3-Monats-Depot-Fertigspritzen beträgt 1.013,04 €. In Abzug gebracht wird der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetrags geregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1, Absatz 1a SGB V in Höhe von 16%=126,84 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 884,45 €. Basierend auf der Packungsgröße Zoladex[®] 10,8 mg 3-Monats-Depot-Fertigspritzen, 2 Stück, N2 beträgt der Netto-AVP je Fertigspritze 442,23 € (884,45 €: 2 Fertigspritzen; gerundet) und ergibt bei

einem Jahresdurchschnittsverbrauch von vier Fertigspritzen (= 4 x 3-Monatsimplantate) Gesamtkosten im Jahr in Höhe von 1.768,92 €.

Buserelin (Profact[®]) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück je einmal als 2-Monats-Depot und als 3-Monats-Depot und N2=2 Stück als 3-Monats-Depot verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Buserelin wird als Monats-Depotimplantat verabreicht, sodass bei der kontinuierlichen Therapie mit Buserelin die größte Packung mit der längsten Reichdauer die 3-Monats-Depotimplantate N2=2 Stück darstellt. Buserelin wird kontinuierlich gegeben, sodass die Packungsgröße N2=2 Stück als die wirtschaftlichste Packung angenommen wird. Der AVP für Profact[®] 3-Monatsdepot-Fertigspritzen beträgt 1.009,66 €. In Abzug gebracht werden der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1a SGB V in Höhe von 16%=126,41 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 881,50 €. Basierend auf der Packungsgröße Profact[®] 3-Monatsdepot-Fertigspritzen, 2 Stück, N2 beträgt der Netto-AVP je Fertigspritze 440,75 € (881,50 €: 2 Fertigspritzen) und ergibt bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von vier Fertigspritzen (= 4x 3-Monats-Depotimplantate) Gesamtkosten im Jahr in Höhe von 1.763,00 €.

Leuprorelin (Trenantone[®]) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück und N2=2 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Leuprorelin wird als dreimonatiges Depot injiziert und auch kontinuierlich gegeben, sodass die größte Packung mit der längsten Reichdauer die N2, 2 Stück, die wirtschaftlichste Packung darstellt. Der AVP für Trenantone[®] N2 beträgt 932,10 €. In Abzug gebracht werden der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1a SGB V in Höhe von 16%=116,59 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 813,76 €. Basierend auf der Packungsgröße Trenantone[®] 11,25 mg, 2 Stück, N2 beträgt der Netto-AVP je Fertigspritze 406,88 € (813,76 €: 2 Fertigspritzen) und ergibt bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von vier Fertigspritzen (= eine Depotinjektion alle drei Monate) Gesamtkosten im Jahr in Höhe von 1.627,52 €.

Triptorelin (Decapeptyl[®]) ist in den Packungsgrößen N1=1 Stück und N3=3 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Triptorelin wird als vierwöchentliches Depot injiziert und auch kontinuierlich gegeben, sodass die größte Packung mit der längsten Reichdauer die N3=3 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt. Der AVP für Decapeptyl[®] N3 beträgt 600,90 €. In Abzug gebracht werden der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1a SGB V in Höhe von 16%=74,69 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 524,46 €. Basierend auf der Packungsgröße Decapeptyl[®] 3,75 mg, 3 Stück, N3 beträgt der Netto-AVP je Ampulle 174,82 € (524,46 €: 3 Ampullen) und ergibt bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 13 Ampullen (= eine Depotinjektion alle vier Wochen) Gesamtkosten im Jahr in Höhe von 2.272,66 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das **abwartende Vorgehen** erfolgt innerhalb der ärztlichen Leistungen, die aus den Grundpauschalen der behandelnden Fachgruppen hervorgehen, d. h. die Pauschalen der Fachärzte für Urologie sowie der Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie.

Die Kosten für **P/P**, **Goserelin** (Zoladex[®]), **Buserelin** (Profact[®]), **Leuprorelin** (Trenantone[®]) und **Triptorelin** (Decapeptyl[®]), die unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen sind identisch mit denen, die für diese Wirkstoffe in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abirateronacetat anfallen.

Abarelix (Plenaxis[®]) ist nur in der Wirkstärke 100 mg in den Packungsgrößen N1=1 Stück und N3=3 Stück verfügbar (Lauer-Fischer, 2013). Abarelix wird vierwöchentlich injiziert und auch kontinuierlich gegeben, sodass die größte Packung mit der längsten Reichdauer die N3=3 Stück die wirtschaftlichste Packung darstellt. Der AVP für Plenaxis[®] N3 beträgt 1.025,85 €. In Abzug gebracht werden der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 und 1a SGB V in Höhe von 16%=132,61 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 891,49 €. Basierend auf der Packungsgröße Plenaxis[®] N3 beträgt der Netto-AVP je Ampulle 297,16 € (891,48 €: 3 Ampullen) und ergibt bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 15 Ampullen (= an Tag 1, 15 und 29, danach alle vier Wochen) Gesamttherapiekosten im Jahr in Höhe von 4.457,40 €.

Degarelix (Firmagon[®]) ist in den Wirkstärken 80 mg und 120 mg verfügbar. Die Anfangsdosis von 240 mg wird anhand der Packung Firmagon[®] 120 mg N2 = 2 Stück à 120 mg berechnet und die weitere Therapie anhand der Packung Firmagon[®] 80 mg N3 = 3 Stück à 80 mg (Lauer-Fischer, 2013). Degarelix wird monatlich injiziert und kontinuierlich gegeben. Der AVP für Firmagon[®] 120 mg N2 beträgt 333,19 €. In Abzug gebracht werden der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 und 1a SGB V in Höhe von 16%=40,80 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 290,64 €. Basierend auf der Packungsgröße Firmagon[®] 120 mg N2 beträgt der Netto-AVP je Ampulle 145,32 € (= 290,64 €: 2 Ampullen). Der AVP für Firmagon[®] 80 mg N3 beträgt 545,59 €. In Abzug gebracht werden der Apothekenrabatt in Höhe von 1,75 € gemäß § 130 Absatz 1 Satz 1 SGB V sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsregelte Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 1 und 1a SGB V in Höhe von 16%=67,68 €. Daraus ergibt sich ein Netto-AVP von 476,16 €. Basierend auf der Packungsgröße Firmagon[®] 80 mg N3 beträgt der Netto-AVP je Ampulle 158,72 € (= 476,16 €: 3 Ampullen). Es ergeben sich für Degarelix ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 13 Injektionen an zwölf Behandlungstagen (= 2 x 120 mg zu Beginn, dann 11 x 80 mg) und Gesamttherapiekosten im Jahr in Höhe von 2.036,56 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	-	-	-
Abirateronacetat	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	-	-	-
Abirateronacetat	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abwartendes Vorgehen	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	-	-	-
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	(Günstige-Prognose-Gruppe)			
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

In der Therapie mit Abirateronacetat entstehen keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen würden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Auch abwartendes Vorgehen bedarf bis zum Erreichen der primären oder weiteren patientenrelevanten Endpunkte keiner zusätzlichen notwendigen GKV-Leistung, die einen regelhaften Unterschied gegenüber der Therapie mit Abirateronacetat darstellen würde.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Keine Angaben erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-14 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
-	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateronacetat	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	57.728,40 €	885.669.112,80 €
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		94,90 €	1.455.955,80 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		102,20 €	1.567.952,40 €
Unter Beibehaltung der ADT			
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.768,92 €	27.138.770,64 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.763,00 €	27.047.946,00 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.627,52 €	24.969.411,84 €
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		2.272,66 €	34.867.149,72 €
GESAMT*			59.450,82 € - 60.103,26 €
Abirateronacetat	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	57.728,40 €	664.222.970,40 €
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		94,90 €	1.091.919,40 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		102,20 €	1.175.913,20 €
Unter Beibehaltung der ADT			
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.768,92 €	20.353.193,52 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.763,00 €	20.285.078,00 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.627,52 €	18.726.245,12 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		2.272,66 €	26.149.225,96 €
GESAMT*		59.450,82 € - 60.103,26 €	684.041.134,92 € - 691.548.109,56 €
Abirateronacetat	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	57.728,40 €	221.446.142,40 €
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		94,90 €	364.036,40 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		102,20 €	392.039,20 €
Unter Beibehaltung der ADT			
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.768,92 €	6.785.577,12 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.763,00 €	6.762.868,00 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.627,52 €	6.243.166,72 €
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		2.272,66 €	8.717.923,76 €
GESAMT*			59.450,82 € - 60.103,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abwartendes Vorgehen	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. (Zielpopulation)	./.	./.
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		94,90 €	1.455.955,80 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		102,20 €	1.567.952,40 €
Unter Beibehaltung der ADT			
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.768,92 €	27.138.770,64 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.763,00 €	27.047.946,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.627,52 €	24.969.411,84 €
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		2.272,66 €	34.867.149,72 €
Abarelix (Alternativ zu Degarelix)		4.457,40 €	68.385.430,80 €
Degarelix (Alternativ zu Abarelix)		2.036,56 €	31.244.903,52 €
GESAMT*		3.758,98 € - 6.832,26 €	57.670.271,16 € - 104.820.532,92 €
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit guten prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Günstige-Prognose-Gruppe)	./.	./.
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		94,90 €	1.091.919,40 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		102,20 €	1.175.913,20 €
Unter Beibehaltung der ADT			
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.768,92 €	20.353.193,52 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.763,00 €	20.285.078,00 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.627,52 €	18.726.245,12 €
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		2.272,66 €	26.149.225,96 €
Abarelix (Alternativ zu Degarelix)		4.457,40 €	51.286.844,40 €
Degarelix (Alternativ zu Abarelix)		2.036,56 €	23.432.659,39 €
GESAMT*		3.758,98 € - 6.832,26 €	43.250.823,88 - 78.611.983,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Abwartendes Vorgehen	Patienten mit schlechteren prognostischen Eigenschaften für den Endpunkt Gesamtüberleben (Ungünstige-Prognose-Gruppe)	.	.
Prednisolon (alternativ zu Prednison)		94,90 €	364.036,40 €
Prednison (alternativ zu Prednisolon)		102,20 €	392.039,20 €
Unter Beibehaltung der ADT			
Goserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.768,92 €	6.785.577,12 €
Buserelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.763,00 €	6.762.868,00 €
Leuprorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		1.627,52 €	6.243.166,72 €
Triptorelin (alternativ zu anderen LHRH-Analoga)		2.272,66 €	8.717.923,76 €
Abarelix (Alternativ zu Degarelix)		4.457,40 €	17.098.586,40 €
Degarelix (Alternativ zu Abarelix)		2.036,56 €	7.812.244,16 €
GESAMT*			3.758,98 € - 6.832,26 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>*Die Gesamtkosten spannen errechnen sich aus den unterschiedlichen Kombinationen der Therapeutika mit den jeweils geltenden Arzneimittelpreisen, jeweils Abirateronacetat in Kombination mit P/P und einem LHRH-Analoga bzw. Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT (zweckmäßige Vergleichstherapie)</p> <p>Quelle: (Janssen-Cilag GmbH, 2013b; Janssen-Cilag GmbH, 2013c)</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu

bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.3 auf 15.342 Männer für das Jahr 2012 geschätzt. Davon werden 75% in der Günstige-Prognose-Gruppe und 25% in der Ungünstige-Prognose-Gruppe erfasst (Abschnitt 3.2.4).

Abirateronacetat bietet für die gesamte Zielpopulation und auch auf der Ebene der Subpopulationen, für die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe, einen Zusatznutzen und kann in beiden Patientengruppen eingesetzt werden. Die tatsächlichen Versorgungsanteile für Abirateronacetat in den jeweiligen Patientengruppen werden von der Eignung für eine Therapie mit Abirateronacetat, d.h. Berücksichtigung von Kontraindikationen, und der Verfügbarkeit alternativer Therapieformen sowie von der abschätzbaren Marktpenetration bestimmt.

1. Kontraindikation für den Einsatz von Abirateronacetat

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einer Schwangerschaft, ist die Behandlung mit Abirateronacetat kontraindiziert. Außerdem sollen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht mit Abirateronacetat behandelt werden. (Janssen-Cilag GmbH, 2013a). Eine genaue Zahl über das Vorkommen von Patienten mit den aufgeführten Erkrankungen existiert nicht, aber auf Basis von in klinischen Studien zum mCRPC eingeschlossenen Patienten wird davon ausgegangen, dass in Deutschland, ca. 3-7% (465 bis 1.086) der infrage kommenden Patientenpopulation davon betroffen sind und deshalb nicht für eine Behandlung mit Abirateronacetat in Betracht kommen.

2. Therapiealternativen

Abirateronacetat schließt eine Behandlungslücke. Aufgrund der nicht vorhandenen Therapiealternativen für die Patienten in diesem Krankheitsstadium, was auch die in Übereinstimmung mit dem G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT) widerspiegelt, kommt Abirateronacetat grundsätzlich für alle Patienten ohne Kontraindikationen in Frage. Voraussichtlich kann es in Zukunft Therapiealternativen in dieser Indikation geben, da sich verschiedene neue Wirkstoffe zur Anwendung beim mCRPC bereits in der Erprobungsphase befinden. In den Jahren 2013 bis 2016 ist mit der Marktzulassung von Alpharadin (Yap et al., 2011), Enzalutamid (Massard und Fizazi, 2011), Ipilimumab (George und Moul, 2011), Orteronel (OnkoDataMed GmbH, 2011) und Cabozantinib (Ong und Winqvist, 2011) zu rechnen, bereits bis 2014 ist eine Zulassung von Enzalutamid, Orteronel und Alpharadin möglich. Daher ist davon auszugehen, dass der Versorgungsanteil von Abirateronacetat bei der in diesem Nutzendossier adressierten Zielpopulation zwar zunächst verhältnismäßig groß sein

wird, jedoch künftig im Wettbewerb mit den oben genannten neuen Wirkstoffen steht; eine genaue Prognose der Verteilung lässt sich derzeit jedoch noch nicht angeben.

3. Voraussichtliche Marktpenetration

Die Ergebnisse der in Modul 4 aufgeführten Analysen sprechen dafür, dass der Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Zielpopulation und insgesamt und der erhebliche Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Günstige-Prognose-Gruppe im speziellen dazu führen wird, dass dem größten Teil dieser Patienten diese Behandlung auch zur Verfügung gestellt werden wird. Der Versorgungsanteil von Abirateronacetat in der Günstige-Prognose-Gruppe wird vermutlich innerhalb der ersten zwei Jahre nach Markteinführung durch einen früheren Beginn der Therapie, als dies bisher der Fall sein konnte, auf bis zu 90% anwachsen. Eine vollständige Marktpenetration ist jedoch nicht anzunehmen, da auch weiterhin die Möglichkeit besteht, dass multimorbide Patienten erst in späteren Stadien nur zur reinen Palliation behandelt werden. Außerdem wird auch weiterhin ein gewisser Anteil der mCRPC-Patienten aufgrund eines fehlenden Therapiewunsches oder reduziertem ärztlichen Kontakt gar nicht behandelt werden, wie es in der bisherigen Behandlungssituation auch für eine Therapie mit Docetaxel zu sehen war.

Für die Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe besteht für Abirateronacetat ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT. Der Zusatznutzen beruht bei Patienten dieser Gruppe insbesondere auf einer deutlichen Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte durch eine Therapie mit Abirateronacetat, wie z.B. der signifikant verlängerten Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie oder der Initiierung einer Chemotherapie bei gleichzeitig guter Verträglichkeit der Substanz. Aufgrund der guten Evidenzlage für eine Therapie mit Abirateronacetat (Evidenzstufe IB) sowie der angenommenen Patientenpräferenz hinsichtlich einer verträglichen und palliativen Behandlung anstelle des Abwartens eines Krankheitsfortschreitens wird der Versorgungsanteil der für Abirateronacetat geeigneten Patienten in der Ungünstige-Prognose-Gruppe auf 25% geschätzt.

Abirateronacetat ist ein Medikament mit oraler Applikation, das der Patient im Rahmen einer ambulanten Versorgung einnehmen kann. Patienten, die potenziell für eine Therapie mit Abirateronacetat in Frage kommen, sind grundsätzlich in einem guten Gesamtzustand. Daher wird im vorliegenden Nutzendossier davon ausgegangen, dass der in Abschnitt 3.2.3 genannte Anteil von 89% GKV-versicherten Patienten fast ausschließlich im ambulanten Sektor versorgt werden wird.

Zusammenfassend:

Die Gesamtpopulation der mCRPC-Patienten in Deutschland mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Krankheitsverlauf (Zielpopulation) beläuft sich auf 17.238 Patienten. Davon sind anteilig 89% in der GKV versichert, so dass von 15.342 Männern mit einem mCRPC ausgegangen werden kann, die in der GKV versichert sind. Davon in Abzug zu bringen ist die durchschnittliche Anzahl der Patienten, für die Abirateronacetat aufgrund einer Kontraindikation nicht Betracht kommt (durchschnittlich 5% = 767 Patienten).

Aus der Anzahl geeigneter Patienten von 14.575 entfallen 75% der Zielpopulation in die Günstige-Prognose-Gruppe = 10.931 Patienten, von denen 90% voraussichtlich mit Abirateronacetat versorgt werden = 9.838 Patienten.

Die Ungünstige-Prognose-Gruppe bildet einen Anteil an der Zielpopulation von 25% (= 3.644), von denen ein Versorgungsanteil von 25% für die Therapie mit Abirateronacetat geschätzt werden (= 911 Patienten).

Insgesamt beträgt der geschätzte Versorgungsanteil von Abirateronacetat zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, in der Zielpopulation voraussichtlich 70% (10.749 von insgesamt 15.342 mCRPC-Patienten in der GKV).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der erwartete Versorgungsanteil mit Abirateronacetat beträgt voraussichtlich 70% der erwachsenen Männer mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf des mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Die Gesamtjahrestherapiekosten sind damit für 10.749 Patienten zugrunde zu legen statt der Gesamtzahl der mCRPC-Patienten in der GKV von insgesamt 15.342. Statt 912.094.480,44 € bis 922.104.214,92 € betragen die maximal erwarteten tatsächlich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV daher **639.036.864,18 € bis 646.049.941,74 €**.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Vorgehen und die Hintergründe für die Beschaffung der für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 notwendigen Informationen werden nachfolgend für die verschiedenen Informationsbereiche dargestellt:

Auswahl der Begleittherapien und Behandlungsmodi

Abirateronacetat wird laut Fachinformation zusammen mit P/P verabreicht. Daten zu Behandlungsmodus und -dauer wurden der Fachinformation von Abirateronacetat entnommen. Die Auswahl der im Abschnitt 3.3 betrachteten begleitenden Medikamente für die Therapie mit Abirateronacetat und die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte anhand der EAU-Guidelines und der deutschen S3-Leitlinie. Die Angaben zum Behandlungsmodus

hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs notwendiger Untersuchungen und Behandlungen während des abwartenden Vorgehens basieren auf den Empfehlungen für klinische Studien der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Behandlungsmodus und -dauer der Begleitmedikamente wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen. Für zusätzliche Informationen zu SRE unter der Behandlung mit Degarelix wurde eine Publikation zum Thema Knochenmetastasen herangezogen.

Arzneimittelpreise

Die AVP sowie die Festbeträge der Arzneimittel wurden durch eine Online-Abfrage der Lauer-Taxe am 1.1.2013 festgelegt.

Die „Defined Daily Dose“ (DDD) als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis der Arzneimittel wurden der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO) und dem GKV-Arzneimittelindex, Stand April 2012, entnommen.

Versorgungsanteil

Die Schätzung der Versorgungsanteile von Zytiga[®] basieren auf den Ergebnissen der COU-AA-302 Studie, bisherigen Studien in dieser Indikation, Registeranalysen sowie auf Janssen-Cilag-internen Marktanalysen

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] acis Arzneimittel. 2011. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Prednison acis (Stand: April 2011). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [2] AstraZeneca & TEVA. 2012. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Zoladex 10,8 mg (Stand: Oktober 2012). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [3] Coleman, R. E. 2006. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [Online], 12. Verfügbar: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/20/6243s.full.pdf> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [4] Dutch Urological Association (DUA). 2007. Dutch Urological Association - Prostate Cancer. Nation-wide Guideline Version 1.0. Verfügbar: http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=575 [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [5] Ferring Arzneimittel. 2010. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Firmagon 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur

- Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Juni 2010). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [6] Ferring Arzneimittel. 2012. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) DECAPEPTYL N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (Stand: August 2012). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [7] George, D. & Moul, J. W. 2011. Emerging treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*, 72, 338-49.
- [8] Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., et al. 2012. Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [9] Ipsen Pharma. 2011. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Pamorelin LA 22,5 mg (Stand: Oktober 2011). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [10] Janssen-Cilag GmbH. 2013a. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Zytiga 250 mg (Stand: Januar 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 07.01.2013].
- [11] Janssen-Cilag GmbH 2013b. Berechnung der GKV-Gesamttherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie, erstellt nach Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2013).
- [12] Janssen-Cilag GmbH 2013c. Berechnung der GKV-Gesamttherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Abirateronacetat, erstellt nach Lauer-Taxe (Stand: 01.01.2013).
- [13] Janssen Research & Development. 2012. Clinical study report COU-AA-302, 20 December 2011 data cut-off. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone in asymptomatic or mildly symptomatic subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer.
- [14] Lauer-Fischer. 2013. *Lauer-Taxe* [Online]. Adresse: <http://www.lauer-taxe-online.de/>.
- [15] Massard, C. & Fizazi, K. 2011. Targeting continued androgen receptor signaling in prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17, 3876-83.
- [16] Ong, M. & Winquist, E. 2011. Recent advances in second-line treatment of castration-resistant prostate cancer. *Current opinion in supportive and palliative care*, 5, 199-205.
- [17] OnkoDataMed GmbH. 2011. Retrospektive Auswertung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom.
- [18] Sanofi-Aventis. 2012. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Profact Depot 9,45 mg, 3-Monatsimplantat (Stand: August 2012). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [19] Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., et al. 2008. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 1148-59.
- [20] Specialty European Pharma. 2009. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Plenaxis (Stand: November 2009). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 13.12.2012].

- [21] Takeda Pharma. 2012. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (Stand: Juni 2012). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [22] Tassinari, D., Sartori, S., Tamburini, E., et al. 2008. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Journal of palliative medicine*, 11, 492-501.
- [23] Wirth, M., Weissbach, L., Ackermann, R., et al. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). Verfügbar: [www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3 ProstataCa Update 2011 Langversion.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_ProstataCa_Update_2011_Langversion.pdf) [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [24] Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) & GKV-Arzneimittelindex. 2012. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, ATC-Index mit DDD-Angaben (Stand: April 2012). Verfügbar: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [25] Yap, T. A., Zivi, A., Omlin, A., et al. 2011. The changing therapeutic landscape of castration-resistant prostate cancer. *Nature reviews. Clinical oncology*, 8, 597-610.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Zytiga[®] 250 mg Tabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (Janssen-Cilag GmbH, 2013).

Anwendungsgebiete

Zytiga[®] ist indiziert mit P/P:

- 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).
- zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (vier 250 mg Tabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Die Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die systemische Exposition von Abirateron (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Abirateronacetat ist mit niedrig dosiertem P/P einzunehmen. Die empfohlene Dosis von P/P beträgt 10 mg täglich.

Eine medizinische Kastration mit einem LHRH-Analagon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert

werden. Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Abirateronacetat eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von $\geq 4,0$ mmol/L zu berücksichtigen.

Falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad ≥ 3 , einschließlich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht Mineralkortikoid-bedingte Toxizitäten, entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen werden und eine entsprechende medizinische Versorgung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Abirateronacetat soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von Abirateronacetat, oder P/P soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

Hepatotoxizitäten

Falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) oder der Aspartataminotransferase (AST) über das 5-fache der oberen Grenze des Normbereichs (ULN)), soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500 mg (zwei Tabletten) einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend einmal monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 500 mg täglich erneut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der oberen Grenze des Normbereichs), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung, Child-Pugh-Klasse A, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) erhöht die systemische Exposition von Abirateron nach einer oralen Einmaldosis von 1.000 mg Abirateronacetat um das ungefähr 4-fache (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) vor. Es kann keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, mit Vorsicht bewertet werden (siehe Abschnitte 4.2

und 5.2 der Fachinformation). Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da jedoch bei Patienten mit PCa und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Abirateronacetat hat keinen relevanten Nutzen bei Kindern und Jugendlichen, da ein PCa bei Kindern und Jugendlichen nicht vorkommt.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation)
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
- schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation)).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses:

Abirateronacetat kann aufgrund der erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z.B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z.B. Patienten mit Herzinsuffizienz), schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung.

Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll Abirateronacetat mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arteriellen thrombotischen Ereignissen in den letzten 6 Monaten, schwerer oder instabiler Angina, Herzerkrankung der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von <50% waren von der Phase-III-Studie mit Abirateronacetat ausgeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern

oder anderen kardialen Arrhythmien, die eine medizinische Therapie benötigen, waren von der Studie 302 ausgeschlossen. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von <50% oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (Studie 302) wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z.B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z.B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit Abirateronacetat soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Die Herzfunktion ist nach klinischer Indikation zu kontrollieren, eine entsprechende Versorgung ist einzuleiten und ein Abbruch der Behandlung mit Abirateronacetat ist in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch signifikante Verminderung der Herzfunktion auftritt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung:

In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-fache der oberen Grenze des Normbereichs kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der oberen Grenze des Normbereichs), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Abirateronacetat in dieser Population stützen.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten

mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2 der Fachinformation).

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit P/P absetzen. Wenn die Behandlung mit Abirateronacetat nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben).

Bei Patienten unter P/P, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

Knochendichte

Bei Männern mit mCRPC kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von Zytiga[®] zusammen mit einem Glucokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

Vorangegangene Therapie mit Ketokonazol

Bei Patienten, die zuvor wegen eines PCa mit Ketokonazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

Hyperglykämie

Die Anwendung von Glucokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

Anwendung zusammen mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abirateronacetat bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie wurde nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält außerdem mehr als 1 mmol (oder 27,2 mg) Natrium pro Dosis von vier Tabletten. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

Potenzielle Risiken

Bei Männern mit mCRPC, einschließlich derer unter Behandlung mit Abirateronacetat, können Anämien und sexuelle Funktionsstörungen auftreten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateronacetat, welches zusammen mit Nahrungsmitteln verabreicht wird, wurde nicht nachgewiesen. Abirateronacetat darf nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

In einer Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat (plus Prednison) auf eine Einzeldosis des Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6)-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (Area under the curve, AUC) um etwa 2,9-fach erhöht. Die AUC₂₄ für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33% an.

Vorsicht ist geboten, wenn Abirateronacetat zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecanid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei letzten Produkte benötigen CYP2D6, um ihre aktiven analgetisch wirksamen Metaboliten zu bilden).

Basierend auf in vitro-Daten ist Abirateronacetat ein Substrat von Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Der Einfluss starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketokonazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Nefazodon, Saquinavir, Telithromycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Voriconazol) oder -Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital) auf die Pharmakokinetik von Abirateron wurde nicht in vivo untersucht. Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abirateronacetat in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Abirateron oder seine Metabolite im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Abirateronacetat ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Abirateronacetat ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3 der Fachinformation).

Stillzeit

Abirateronacetat ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Abirateron beeinträchtigte die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Diese Effekte waren jedoch vollständig reversibel (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Abirateronacetat hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die häufigsten Nebenwirkungen, die beobachtet wurden, sind periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie und Infektion der Harnwege.

Sonstige wichtige Nebenwirkungen schließen Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Frakturen ein.

Abirateronacetat kann als pharmakodynamische Folge seines Wirkmechanismus zu Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention führen. In klinischen Studien wurden die erwarteten mineralkortikoiden Nebenwirkungen häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe: Hypokaliämie bei 21% gegenüber 11%, Hypertonie bei 16% gegenüber 11% und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) bei 26% gegenüber 20%. Bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten wurden bei 4% Hypokaliämie der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) sowie bei 2% Hypertonie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 3.0) beobachtet. Mineralkortikoide Wirkungen konnten im Allgemeinen erfolgreich medizinisch behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

In Studien mit Patienten mit metastasiertem fortgeschrittenem PCa, die mit einem LHRH-Analogon (Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon) behandelt wurden oder bei denen vorher eine Orchiektomie durchgeführt worden war, wurde Abirateronacetat in einer Dosierung von 1.000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem P/P (10 mg täglich) verabreicht.

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt (siehe Tabelle 3-24). Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien aufgetreten sind

Nebenwirkungen aus klinischen Studien	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Harnwegsinfektionen
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hypokaliämie Häufig: Hypertriglyceridämie
Herzerkrankungen	Häufig: Herzinsuffizienz*, Angina Pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig: Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: erhöhte ALT, erhöhte AST
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig: Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr Häufig: periphere Ödeme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig: Frakturen**

* Herzinsuffizienz umfasst auch kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Ejektionsfraktion

** Frakturen beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme der pathologischen Frakturen

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase

Die folgenden Nebenwirkungen des CTCAE-Schweregrades 3 (Version 3.0) traten bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, auf: Hypokaliämie 3%, Harnwegsinfektion 2%, erhöhte ALT, Hypertonie, erhöhte AST, Frakturen 2%; periphere Ödeme, Herzinsuffizienz 1% und Vorhofflimmern 1%. Im CTCAE-Schweregrad 3 (Version 3.0) traten bei $< 1\%$ der Patienten Hypertriglyceridämie und Angina Pectoris auf. Im CTCAE-Schweregrad 4 (Version 3.0) traten bei $< 1\%$ der Patienten periphere Ödeme, Hypokaliämie, Harnwegsinfektion und Herzinsuffizienz auf.

Darstellung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Reaktionen:

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzerkrankung der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studie 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von <50% waren von beiden Phase-III-Studien ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten (aktiv behandelte und mit Placebo behandelte Patienten) erhielten eine begleitende primäre ADT, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Analoga, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in den Phase-III-Studien bei Patienten, die Abirateronacetat eingenommen haben, verglichen mit Patienten, die Placebo eingenommen haben, war wie folgt: Hypertonie 14,5% vs. 10,5%; Vorhofflimmern 3,4% vs. 3,4%; Tachykardie 2,8% vs. 1,7%; Angina Pectoris 1,9% vs. 0,9%; Herzinsuffizienz 1,9% vs. 0,6% und Arrhythmie 1,1% vs. 0,4%.

Hepatotoxizität:

Bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität mit erhöhten Werten für ALT, AST und Gesamt-Bilirubin berichtet. In allen klinischen Studien wurde von erhöhten Leberwerten (ALT- oder AST-Anstieg von >5-fach ULN oder Bilirubin-Anstieg von >1,5-fach ULN), typischerweise während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn, bei ungefähr 4% der Patienten berichtet, die Abirateronacetat erhielten. In der klinischen Studie COU-AA-301 traten erhöhte Leberwerte eher bei den Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Ausgangswerten auf als bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten. Wenn um >5-fach ULN erhöhte ALT- oder AST-Werte oder um >3-fach ULN erhöhte Bilirubinwerte gemessen wurden, wurde die Gabe von Abirateronacetat ausgesetzt oder abgebrochen. In zwei Fällen kam es zu deutlich erhöhten Leberwerten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Diese zwei Patienten mit einer normalen Baseline-Leberfunktion entwickelten eine Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um 15- bis 40-fach ULN und der Bilirubin-Werte um 2- bis 6-fach ULN. Nach Absetzen von Abirateronacetat normalisierten sich die Leberwerte bei beiden Patienten und ein Patient wurde erneut behandelt, ohne dass die erhöhten Werte noch einmal auftraten. In Studie COU-AA-302 wurden bei 35 Patienten (6,5%), die mit Abirateronacetat behandelt wurden, Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte beobachtet. Erhöhungen der Aminotransferase zeigten sich bei allen bis auf 3 Patienten rückläufig (2 mit neuen multiplen Lebermetastasen und 1 mit Erhöhung des AST-Wertes ungefähr 3 Wochen nach der letzten Abirateronacetat-Dosis). Über ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der ALT- und AST-Werte wurde bei 1,7% und 1,3% der mit Abirateronacetat behandelten Patienten beziehungsweise bei 0,2% und 0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Es wurde über keine Todesfälle aufgrund hepatotoxischer Ereignisse berichtet.

In klinischen Studien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte zu Beginn der

Studie verringert. In der Studie 301 wurden Patienten mit Ausgangswerten von ALT und AST von $\geq 2,5$ -fach ULN ohne Lebermetastasen bzw. >5 -fach ULN bei vorhandenen Lebermetastasen ausgeschlossen. In der Studie COU-AA-302 waren Patienten mit Lebermetastasen nicht eingeschlossen und Patienten mit ALT- und AST-Ausgangswerten $\geq 2,5$ -fach ULN wurden ausgeschlossen. Traten bei Patienten während der klinischen Studien anomale Leberwerte auf, wurden unverzüglich die nötigen Maßnahmen ergriffen: Ein Abbruch der Behandlung war erforderlich und eine erneute Behandlung wurde erst wieder aufgenommen, wenn die Leberwerte wieder auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen waren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten >20 -fach ULN wurden nicht erneut behandelt. Die Sicherheit einer erneuten Behandlung bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Der Mechanismus für eine Hepatotoxizität ist nicht bekannt.

Überdosierung:

Es liegen keine Berichte über Überdosierung während klinischer Studien vor.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung ausgesetzt und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überwachung von Arrhythmien, Hypokaliämie und hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der European Public Assessment Report (EPAR) war zum Zeitpunkt der Fertigstellung mit Datum vom 14. Januar 2013 noch nicht veröffentlicht. Sobald dieser veröffentlicht ist, wird 3.4.2 umgehend um die derzeit ausstehenden Informationen ergänzt.

Gemäß des Post Opinion Reviews der Texte der Member States, listet der Anhang II wie folgt auf:

A. Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Somit ist nicht von andersartigen Ausführungen im EPAR auszugehen.

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen-Cilag S.p.A

Via C. Janssen

IT-04010 Borgo San Michele

Latina /Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanzaktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten Periodic Safety Update Reports (PSUR: regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;

- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Nicht zutreffend.

Ergebnis:

Gemäß der seitens des CHMP durchgeführten Sichtung der Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit, erachtet das CHMP einvernehmlich, dass das Nutzen-Risiko-Profil von Zytiga[®] als günstig zu bewerten ist. Demnach wird eine erweiterte Zulassung empfohlen basierend auf den folgenden Auflagen:

Konditionen oder Restriktionen bezüglich Verfügbarkeit und Anwendung:

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht.

Konditionen oder Restriktionen bezüglich der Zulassung:

RMP:

Der Zulassungsinhaber hat zu gewährleisten, dass ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung beschrieben, etabliert ist, vor und während der Verfügbarkeit des Arzneimittels.

Der Zulassungsinhaber soll Pharmakovigilanzaktivitäten, näher beschrieben im Pharmakovigilanzplan, durchführen, basierend auf der genehmigten Version 6.0 des Risk-Management-Plans (RMP) (Janssen-Cilag International, 2012), einschließlich folgender überarbeiteter RMP, jeweils genehmigt durch das CHMP.

Basierend auf den CHMP Empfehlungsrichtlinien zu Risk-Management-Systemen für humane Arzneimittel, sollte der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem anstehenden PSUR versendet werden.

Im Weiteren sollte ein RMP versendet werden:

- wenn neue Informationen vorliegen, die einen Einfluss haben könnten auf die aktuelle Sicherheitsspezifikation, den Pharmakovigilanzplan oder risikominimierende Aktivitäten,
- innerhalb von 60 Tagen nach Erreichen eines bedeutsamen Milestones (Pharmakovigilanz oder risikominimierende Aktivitäten, auf Anfrage der EMA).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans in Bezug auf Pharmakovigilanz Aktivitäten.

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
Bedeutende identifizierte Risiken:		
1. Hypertonie 2. Hypokaliämie 3. Flüssigkeitsretention/Ödem	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten: (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes , einschließlich Extension der Langzeitstudie und Early Access Program (EAP)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine</p>	<p>Routine: Wie in der Fachinformation beschrieben (unter 4.4, 4.8 und 5.1) sind diese Nebenwirkungen durch einen erwarteten erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP 17-Inhibition bedingt, wobei diese durch die gleichzeitige Gabe einer niedrigen Dosierung von P/P (10 mg täglich) hinsichtlich Inzidenz und Schweregrads verringert werden. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die ACTH Ausschüttung. Empfehlungen zum Management von Toxizitäten des Schweregrades ≥ 3, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation. Auf zusätzliche Anleitungen für den behandelnden Arzt wird in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8 der Fachinformation verwiesen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
4. Hepatotoxizität	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Gezieltes Nachverfolgen mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens, um zusätzliche Informationen zu diesem identifizierten Arzneimittelrisiko zu sammeln.</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.2 und 4.4) benennt Vorsichtsmaßnahmen für Patienten, die während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln einschließlich Anleitungen zur Dosisreduktion, Wiederaufnahme der Behandlung und angemessene Überwachung (Überwachung der Serum-Transaminasen vor und während der Behandlung. Zusätzlich muss bei Patienten mit schwerer Hepatotoxizität zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung (ALT oder AST 20-fach über der oberen Grenze des Normbereichs) abgebrochen werden und diese Patienten nicht erneut behandelt werden.</p> <p>Die Abschnitte der Fachinformation 4.2, 4.4, und 4.8 geben für den behandelnden Arzt entsprechende Anleitungen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
5. Kardiale Risiken	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten: (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Studie COU-AA-006 (QTc), JPN-201, JPN-202, ABI-PRO-3002 und 212082BCA2001 Gezieltes Nachverfolgen mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens, um zusätzliche klinische Informationen zu Arrhythmien und Herzversagen im Zusammenhang mit diesem identifizierten Arzneimittelrisiko zu sammeln.</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) verweist auf Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung (vor und während der Behandlung) und Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für das Auftreten kardialer Nebenwirkungen. Der Abschnitt 4.8 der Fachinformation beinhaltet weitere Informationen für den behandelnden Arzt hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
6. Osteoporose, einschließlich osteoporosebedingter Frakturen	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Gezieltes Nachverfolgen mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens, um zusätzliche Informationen zu diesem identifizierten Arzneimittelrisiko zu sammeln.</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) und Gebrauchsinformation beinhaltet Informationen für den Verschreiber und Patient hinsichtlich der Möglichkeit des Auftretens einer verminderten Knochendichte bei Männern mit einem metastasierten fortgeschrittenen PCa. Die Anwendung von Zytiga zusammen mit einem Glukokortikoid könnte diesen Effekt verstärken. Ebenso enthält die Fachinformation (Abschnitt 4.8) und die Gebrauchsinformation Informationen für den Verschreiber und Patient über Frakturen im Rahmen einer Nebenwirkung.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
Bedeutende potentielle Risiken		
1. Anämie	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine .</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) und Gebrauchsinformation beinhaltet Informationen für den Verschreiber und Patient hinsichtlich der Möglichkeit des Auftretens einer Anämie bei Männern mit einem metastasierten fortgeschrittenen PCa, einschließlich derjenigen, die eine Behandlung mit Abirateronacetat erhalten.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
2. Sexuelle Dysfunktion, herabgesetzte Libido, Impotenz	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) und Gebrauchsinformation beinhaltet Informationen für den Verschreiber und Patient hinsichtlich der Möglichkeit des Auftretens einer sexuellen Dysfunktion bei Männern mit einem metastasierten fortgeschrittenen PCa, einschließlich derjenigen, die eine Behandlung mit Abirateronacetat erhalten.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
3. Katarakt	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Der Mechanismus der Kataraktbildung bei Ratten wird in nicht-klinischen Studien weiter untersucht.</p>	<p>Routine: keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
4. Arzneimittelinteraktion (CYP2D6)	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.5) gibt Empfehlungen bei der Behandlung von Abirateronacetat mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
5. Erhöhte Arzneimittelexposition mit Nahrungsmitteln	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Studie: 212082PCR2008 (Nahrungsmittelinteraktionsstudie)</p>	<p>Routine: Die Fachinformation gibt Anweisungen für die Gabe von Abirateronacetat zusammen mit Nahrungsmitteln (Abschnitte 4.2, 4.5, 5.2). Zusätzliche Hinweise für den Patienten sind in der Gebrauchsinformation enthalten. Die Umverpackung von Abirateronacetat enthält Anweisungen zum korrekten Gebrauch des Arzneimittels.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
Bedeutende fehlende Informationen		
1. Behandlung von Patienten mit aktiver oder symptomatischer viraler Hepatitis	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>	<p>Routine: Die Fachinformation (Abschnitt 4.4) beschreibt, dass Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis von klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Abirateronacetat in dieser Population stützen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
2. Behandlung von Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz und chronischer Lebererkrankung	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Studie 212082PCR1004 (pharmakokinetische Studie bei Patienten mit Leberinsuffizienz)</p>	<p>Routine: Die Fachinformation beschreibt, dass keine Daten über die klinische Sicherheit bei Patienten mit vorbestehender mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vorliegen. Es können keine Vorhersagen zu Dosisanpassungen in diesen Patientengruppen getroffen werden. Der Gebrauch von Abirateronacetat bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung wird in der Fachinformation beschrieben (Abschnitte 4.2, 4.4, 5.2). Abirateronacetat ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 5.2). Folglich gibt es keine Daten, die den Gebrauch von Abirateronacetat in diesen Patientengruppen unterstützen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
3. Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>	<p>Routine: Die Fachinformation beschreibt, dass keine klinischen Erfahrungen zu Patienten mit PCa und schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegen. Entsprechend ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Folglich gibt es keine Daten, die den Gebrauch von Abirateronacetat in dieser Patientengruppe unterstützen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
<p>4. Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen nachgewiesen durch einen Myokardinfarkt, oder arterielle thrombotische Ereignisse, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der Klasse III-IV (NYHA) oder eine kardiale Ejektionsfraktion von < 50%</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Gezieltes Nachverfolgen mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens, um zusätzliche klinische Informationen zu Arrhythmien und Herzversagen im Zusammenhang mit diesem identifizierten Arzneimittelrisiko zu sammeln.</p>	<p>Routine: Die Fachinformation enthält Vorsichtsmaßnahmen zum Gebrauch bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von <50% oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (Studie 302), da die Sicherheit bei diesen Patientengruppen nicht nachgewiesen wurde. Die Fachinformation enthält zusätzlich Vorsichtsmaßnahmen zur Überwachung von Patienten sowohl vor als auch während der Behandlung mit Abirateronacetat sowie bei Behandlung von Patienten mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Abschnitt 4.4).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>
<p>5. Arzneimittelinteraktion (CYP2C8)</p>	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Eine klinische Arzneimittelinteraktionsstudie mit einer CYP2C8 Probe. (das Protokoll befindet sich in Erstellung)</p>	<p>Routine: Die Fachinformation beschreibt basierend auf <i>in vitro</i>-Daten, dass Abirateronacetat ein Inhibitor des arzneimittel-metabolisierenden Leberenzym CYP2C8 ist. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Abirateronacetat mit Arzneimitteln vor, die Substrate von CYP2C8 sind (Abschnitt 4.5).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz Aktivitäten (Routine / zusätzliche)	Vorgeschlagene risikominimierende Aktivitäten (Routine / zusätzliche)
6. Anwendung bei nicht-weißen Patienten	<p>Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten (wie im Abschnitt des RMP unter 2.1 beschrieben). Alle gegenwärtigen klinischen Studienaktivitäten sind Teil des Pharmakovigilanzplanes, einschließlich Extension der Langzeitstudie und EAP</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine Zusätzliche Aktivitäten: Studien 212082PCR3001, 212082JPN102, 212082PCR2007, ABI-PRO-3001, und ABI-PRO-3002</p>	<p>Routine: Die Fachinformation gibt einen Überblick der zugrunde liegenden demografischen Merkmale der Studienpopulation in COU-AA-301 und COU-AA-302 (Abschnitt 5.1).</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine</p>

Quelle: (Janssen-Cilag International, 2012)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Keine bekannt.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine bekannt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Zusammenstellung des Abschnittes 3.4. wurde unter Zugrundelegung des RMP für Abirateron (Zytiga[®]) (V6, 27.11.2012) (Janssen-Cilag International, 2012), der gültigen Fachinformation (vom Januar 2013) (Janssen-Cilag GmbH, 2013) und EPAR (21.07.2011) (European Medicines Agency (EMA), 2011) erstellt.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] European Medicines Agency (EMA). 2011. Assessment Report for Zytiga (abiraterone) Procedure No.: EMEA/H/C/002321 (Stand: 23.09.2011). Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002321/WC500112860.pdf [Aufgerufen am 07.01.2013].
- [2] Janssen-Cilag GmbH. 2013. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Zytiga 250 mg (Stand: Januar 2013). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 07.01.2013].
- [3] Janssen-Cilag International, N. 2012. European Union Risk Management Plan (EU RMP) Zytiga[®] (abiraterone acetate) Version 6.0 vom 27. November