



## **(19608) ZYTIGA, Janssen-Cilag AG**

### **Änderung der Limitation per 1. Januar 2019**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

ZYTIGA wurde von Swissmedic per 21. Juni 2018 mit folgender neuer Indikation zugelassen:

*„Zur Behandlung in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

**Studie 1 - LATITUDE - Fizazi K et al. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360**

**Chi K et al. *Lancet Oncol* 2018;19:194-206**

**ASCO 2018 - Fizazi K et al.**

LATITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Phase III Studie mit 1199 Patienten. Die Patienten hatten einen ECOG 0-2 (ECOG 0-1 97%), neu diagnostizierten Prostatakrebs ( $\leq 3$  Monate vor Randomisierung) und mindestens 2 von den 3 folgenden Hochrisikofaktoren:

- Gleason Score  $\geq 8$
- mindestens 3 Knochenmetastasen
- messbare viszerale Metastasen

Stratifizierung erfolgte nach ECOG und viszeralem Metastasen. Abirateron wurde bis zur Progression verabreicht. 597 Patienten wurden der Therapie mit ADT (androgen-deprivation therapy) + Abirateron (1000mg tgl.) + Prednison (5mg tgl.) und 602 Patienten dem Kontrollarm Plazebo + ADT zugeteilt. Die Ko-primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und das radiologische progressionsfreie Überleben (radiographic progression-free survival, rPFS). Zusätzlich zu den Ko-primären Endpunkt-Parameter wurde der Nutzen der Therapie auch anhand der Zeit bis zum Eintreten eines skelettbezogenen Ereignisses (skeletal-related event, SRE), Zeit bis zur Folgetherapie des Prostatakarzinoms, Zeit bis zur Einleitung einer Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression und Zeit bis zur PSA-Progression beurteilt.

Die erste Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von 30.4 Monaten zeigte für die Abirateron Gruppe eine OS-Rate von 66% vs. 49% (HR 0.62 95% KI 0.51-0.76,  $p < 0.001$ ). Das mediane OS wurde noch nicht erreicht (NR vs. 34.7 Monate im Plazebo-Arm). Mit Abirateron wurde ein medianes rPFS von 33 Monaten vs. 14.8 Monaten erreicht (HR 0.30 95% KI 0.26-0.35,  $p < 0.001$ ). In den sekundären Endpunkten war die Behandlung mit Abirateron statistisch signifikant überlegen ( $p < 0.001$ ) für die Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie (NR vs. 39 Mte, HR 0.44 95% KI 0.35-0.56), die Zeit bis zur PSA-Progression (33 Mte vs. 7 Mte, HR 0.3 95% KI 0.26-0.35), die Zeit bis zur Folgetherapie (NR vs. 22 Mte, HR 0.42 95% KI 0.35-0.50), die Zeit bis zur Schmerzprogression (NR vs. 17 Mte, HR 0.7 95% KI 0.58-0.83).

Nach der ersten Interimsanalyse wurde die Studie aufgrund der positiven Resultate entblindet, um den Patienten aus der Plazebo Gruppe ein crossover auf Abirateron zu ermöglichen. Die 2. Interimsanalyse, welche am ASCO 2018 vorgestellt wurde, zeigte nach einem medianen Follow-up von 41.4 Monaten weiterhin ein signifikant längeres OS für den Abirateron-Arm (NR vs. 36.7 Monate im Plazebo-Arm, HR 0.638 95% KI 0.538-0.758,  $p < 0.0001$ ). Die signifikanten Verbesserungen bei den sekundären Endpunkten konnten beibehalten werden.

### **Studie 2 - STAMPEDE - James ND et al. *N Engl. J Med.* 2017; 377(4):338-351**

STAMPEDE, eine randomisierte, open-label Multikohortenstudie, untersuchte verschiedene systemische Wirkstofftherapien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom. Relevant gemäß dem neuen Anwendungsgebiet von Abirateron ist der Vergleich der Teilpopulation der Patienten mit neu diagnostiziertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und Fernmetastasen. Diese Teilpopulation (M1-Population) umfasste 500 Patienten in Arm G (Abirateron + ADT) und 502 Patienten in Arm A (ADT). Aus den Patientencharakteristika der M1-Patientenpopulation geht nicht eindeutig hervor, wie hoch der Anteil der Patienten war, die der Hochrisikodefinition der Zulassungsstudie LATITUDE entsprechen. Im primären Endpunkt OS konnte gezeigt werden, dass in Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom die Behandlung mit Abirateron + ADT einer alleinigen ADT überlegen war (HR 0.61 95% KI 0.49-0.75).

### **Sicherheit/ Verträglichkeit**

In der LATITUDE-Studie wurden UAW Grad 3-4 bei 66% der Abirateron-Patienten vs. 49% in der Kontrollgruppe beobachtet. Unter Abirateron traten vermehrt die zu erwartenden Mineralokortikoid-bezogenen Nebenwirkungen wie Hypertension (21% vs. 10%) und Hypokaliämie (10% vs. 2%) auf. Es traten 14% Therapieabbrüche unter Abirateron vs. 10% unter alleiniger ADT auf.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

### **Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung**

Das Dosierungsschema für die neue Indikation entspricht demjenigen, das bereits für die bisher zugelassenen Indikationen bekannt ist: 1x täglich 2 Tabletten à 500mg

### **Medizinischer Bedarf**

Bis im Jahr 2015 bestand die Behandlung beim mHSPC einzig aus einer alleinigen ADT, welche üblicherweise medikamentös entweder mit LHRH-Analoga oder mit GnRH-Antagonisten durchgeführt wurde. Für die operative Kastration wurde eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt, wie für die medikamentöse Therapie. Nach der Publikation von zwei Studien (CHAARTED, STAMPEDE), welche einen signifikanten Überlebensvorteil für die zusätzliche Therapie mit Docetaxel (ADT + Docetaxel) aufzeigten, wurde bei Chemotherapie-fitten Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom diese Behandlungsoption durchgeführt. Die Kombination von Docetaxel + ADT gilt seither als neue Standard-Erstlinienbehandlung. Die Wirksamkeit der Chemotherapie mit Docetaxel in der mHSPC-Population ist positiv, jedoch mit klinisch relevanten Toxizitäten verbunden. Angesichts der Toxizitäten sind alternative, verträglichere Behandlungen wünschenswert. Darüber hinaus gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf für Patienten mit mHSPC, die keine Kandidaten sind für Chemotherapie.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit zusätzlicher Limitierung:  
*„Zur Behandlung in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (5mg/Tag) und Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten die innerhalb der letzten 3 Monate mit einem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) neu diagnostiziert wurden. Die Abiraterongabe soll – bei nicht orchiectomierten Patienten- innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Androgendeprivation beginnen.“*

*Als Hochrisiko wird das Vorliegen von mindestens 2 der 3 folgenden Risikofaktoren definiert: (1) Gleason-Score von  $\geq 8$ ; (2) Vorhandensein von mindestens 3 Läsionen im Knochenscan; (3) Vorhandensein messbarer viszeraler Metastasen (ohne Berücksichtigung des Lymphknotenbefalls).“*

- Aufgrund der Anwendung des Prävalenzmodells und einer prozentualen Senkung des FAP von 6.45%

- Zu folgendem Preis:

	FAP	PP
Zytiga Tabl 500 mg, 56 Stk	Fr. 3202.98	Fr. 3529.05