

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sipuleucel-T**

Vom 19. März 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. MM JJJJ beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sipuleucel-T wie folgt ergänzt:**

## Sipuleucel-T

Beschluss vom: TT. MM JJJJ

In Kraft getreten am: TT. MM JJJJ

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasiertem (nicht viszeralem), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Provenge (Sipuleucel-T) zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierten (nicht viszeralem), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist:

das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

oder gegebenenfalls

die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation:**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

## Studienergebnisse (Zeitanalysen) nach Endpunkten:

	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [ ]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI];	p-Wert
<b>Mortalität</b>						
IMPACT	341	25,8 [22,8; 27,7] <sup>c</sup>	171	21,7 [17,7; 23,8] <sup>c</sup>	Entfällt <sup>d</sup>	
D9901	82	25,9 [20,0; 32,4] <sup>c</sup>	45	21,4 [12,3; 25,8] <sup>c</sup>		
D9902A	65	19,0 [13,6; 31,9] <sup>c</sup>	33	15,7 [12,8; 25,4] <sup>c</sup>		
<b>Morbidität</b>						
<b>Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen</b>						
IMPACT	135	4,3 [2,8; 5,5]	68	4,0 [2,5; 5,4]	0,80 [0,56; 1,15]	0,227
D9901	82	n. b. [6,3; n. b.]	45	5,5 [3,0; 11,9]	0,68 [0,37; 1,25]	0,210
D9902A	65	7,2 [2,7; 17,4]	33	7,8 [5,9; n. b.]	1,39 [0,65; 2,97]	0,390 <sup>a</sup>
Gesamt					0,84 [0,62; 1,15]	0,280 <sup>b</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Wurde nicht untersucht						
ADT: Androgenentzugstherapie; HR: hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						
a: geringfügig widersprüchliche Angaben zum Studienbericht						
b: IQWiG-Berechnung aus Meta-Analyse [siehe IQWiG-Nutzen-bewertung A14-38]						
c: Zahlen aus dem Dossier übernommen						
d: Hazard ratio und p-Werte werden an dieser Stelle nicht aufgeführt aufgrund der bestehenden Unsicherheiten zur Aussagekraft. Die Erläuterungen zu methodischen Mängeln bzgl. des Endpunkts Gesamtüberleben mit den vorgelegten Sensitivitätsanalysen finden sich in den Tragenden Gründen.						

## Studienergebnisse (Nebenwirkungen) nach Endpunkten:

	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI];	p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>						
<b>unerwünschte Ereignisse (UE)</b>						
IMPACT	338	334 (98,8)	168	162 (96,4)	Entfällt <sup>f</sup>	
D9901	82	82 (100,0)	45	44 (97,8)		
D9902A	65	63 (96,9)	31	29 (93,5)		
<b>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>						
IMPACT	338	82 (24,3)	168	40 (23,8)	1,02 [0,73; 1,42]	> 0,999
D9901	82	22 (26,8)	45	8 (17,8)	1,51 [0,73; 3,11]	0,282
D9902A	65	13 (20,0)	31	9 (29,0)	0,69 [0,33; 1,44]	0,436
Gesamt					1,02 [0,75; 1,39]	0,895 <sup>a</sup>
<b>Abbruch wegen UE</b>						
IMPACT	338	5 (1,5)	168	1 (0,6)	2,49 [0,29; 21,10]	0,447 <sup>b</sup>
D9901		k.A.		k.A.	k.A.	
D9902A		k.A.		k.A.	k.A.	
Gesamt					k.A.	
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)</b>						
IMPACT	338	107 (31,7)	168	59 (35,1)	0,9 [0,7; 1,17] <sup>c</sup>	k. A.
D9901	82	27 (32,9)	45	12 (26,7)	1,23 [0,70; 2,19]	0,548
D9902A	65	21 (32,3)	31	9 (29,0)	1,11 [0,58; 2,14]	0,817
Gesamt					0,97 [0,77; 1,22]	0,773 <sup>a</sup>
<b>Fieber</b>						
IMPACT	338	99 (29,3)	168	23 (13,7)	2,14 [1,41; 3,24] <sup>c</sup>	<0,001 <sup>b</sup>
D9901	82	28 (34,1)	45	2 (4,4)	7,68 [1,92; 30,77] <sup>c</sup>	<0,001
D9902A	65	19 (29,2)	31	3 (9,7)	3,02 [0,97; 9,44] <sup>e</sup>	0,035
Gesamt	Heterogenität <sup>a</sup> : Q = 3,29; df = 2; p = 0,193; I <sup>2</sup> = 39,1 %					
<b>Kopfschmerz</b>						
IMPACT	338	54 (16,0)	168	8 (4,8)	3,36 [1,63; 6,89] <sup>c</sup>	k. A.
D9901	82	14 (17,1)	45	2 (4,4)	3,84	0,050

	Sipuleucel-T + ADT		Scheinbehandlung + ADT		Sipuleucel-T + ADT vs. Scheinbehandlung + ADT	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI];	p-Wert
					[0,91;6,15] <sup>c</sup>	
D9902A	65	14 (21,5)	31	3 (9,7)	2,23 [0,69; 7,18] <sup>c</sup>	k. A.
Gesamt					3,12 <sup>a</sup> [1,77; 5,47]	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Schüttelfrost</b>						
IMPACT	338	183 (54,1)	168	21 (12,5)	4,33 [2,87; 6,54] <sup>c</sup>	k. A.
D9901	82	51 (62,2)	45	4 (8,9)	7,00 [2,70; 18,10] <sup>c</sup>	< 0,001
D9902A	65	34 (52,3)	31	2 (6,5)	8,11 [2,08; 31,60] <sup>c</sup>	< 0,001
Gesamt					4,86a [3,38; 7,00];	< 0,001 <sup>a</sup>
<p>Verwendete Abkürzungen: ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NCI: National Cancer Institute; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>a: IQWiG-Berechnung aus Meta-Analyse  b: IQWiG-Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)  c: IQWiG-Berechnung, asymptotisch  d: Im Dossier wird dieser Endpunkt als „Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich), klassifiziert nach Version 2.0 des NCI CTCAE.“ operationalisiert. Die dort dargestellten Daten entsprechen den Angaben aus dem Studienbericht zu Patienten mit einem UE des Schweregrades 3–5.  e: IQWiG-Berechnung, asymptotisch; Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  f: Die Gesamtrate der UE wird nicht in die Bewertung eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.</p>						

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

Ca. 11690 bis 24480 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Provenge® (Wirkstoff: Sipuleucel-T) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Januar 2015):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002513/WC500151099.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sipuleucel-T soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen. Die Therapie mit Sipuleucel-T sieht eine Leukapherese vor.

Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebungsgeräte jederzeit zur Verfügung stehen.

Die Anwendung darf nur in geprüften Leukapheresezentren durchgeführt werden, in denen das medizinische Fachpersonal in der Anwendung von Sipuleucel-T geschult wurde.

### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Sipuleucel-T	3 Infusionen, jeweils im Abstand von 2 Wochen	3	1	3
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Abirateronacetat	1 x 1000 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	10 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Androgen-deprivation LHRH-Agonisten (Leuprolin, Buserelin, Goserelin,	Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	kontinuierlich	30,4 bis 365	365

Histrelin Triptorelin) GnRH- Antagonisten (Degarelix)				
Nicht-steroidale Antiandrogene (Bicalutamid/Fluta mid)	(1 x 50 mg bzw. 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Sipuleucel-T	50 x 10 <sup>6</sup> autologe CD54 <sup>+</sup> - Zellen	250 ml Ringer- Lactat-Lösung	3 Infusionsbeutel
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Abirateronacetat	250 mg	120	1460 Tabletten
Prednisolon	10 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
LHRH- Agonisten	3,6 bis 41,7 mg	1 bis 3 Anwendungen	1 bis 12 Anwendungen
GnRH-Antagonist	80 mg monatlich	1 bis 3 Anwendung	12 Anwendungen
Nicht-steroidale Antiandrogene	50 oder 250 mg	84 oder 90 Tabletten	365 oder 10 95 Tabletten

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Sipuleucel-T	30 652,63 €	26650,86 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 4000 € <sup>25</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Abirateronacetat	4102,13 € <sup>4</sup>	4100,36 € [1,77 €]
Prednisolon	17,48 €	15,20 € [1,77 €; 0,51€ <sup>2</sup> ]

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
LHRH- Agonisten	547,46 – 1557,42 €	515,99 – 1469,98 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 29,70 – 85,67€ <sup>2</sup> ]
GnRH-Antagonist	545,78€	514,40 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 29,61 € <sup>2</sup> ]
Nicht-steroidale Antiandrogene	37,33 <sup>3</sup> ; 167,30€ <sup>3</sup>	33,48; 153,17 € [1,77 € <sup>1</sup> ; 2,08 <sup>2</sup> 12,36 <sup>2</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2015

<sup>1</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>3</sup> Festbetrag

<sup>4</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

<sup>5</sup> Die Ausweisung eines Abschlages nach § 130a Abs. 3b SGB V in den Verzeichnisdiensten ist nicht plausibel, da es sich um ein patentgeschütztes Arzneimittel handelt.

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sipuleucel-T	79 952,58 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Abirateronacetat	49 887, 71
Prednisolon	55,48 €
LHRH- Agonisten	1469,98 – 2063,96 €
GnRH-Antagonisten	2057,60 €
Nicht-steroidale Antiandrogene	436,44 - 621,19 €

## II. Inkrafttreten

**1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. März 2015 in Kraft.**

**2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2018 befristet.**



Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken