

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 – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet)

Vom 18. Juni 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 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 21. Mai 2015 (BAnz AT 23.06.2015 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid in dem Anwendungsgebiet „Xtandi® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Enzalutamid

Beschluss vom: 18. Juni 2015

In Kraft getreten am: 18. Juni 2015

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. November 2014:

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Enzalutamid 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, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Erläuterung:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei Krankheitsprogression trotz einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

¹ Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi®), Stand: Januar 2015.

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

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse der PREVAIL-Studie nach Endpunkten²:

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen HR [95 %-KI] ^a p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 16.09.2013)	872	32,4 [30,1; n. e.] 241 (27,6)	845	30,2 [28,0; n. e.] 299 (35,4)	0,71 [0,60; 0,84] p < 0,001
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 15.01.2014)	872	n. e. [31,7; n. e.] 299 (34,3)	845	31,0 [28,9; n. e.] 357 (42,2)	0,73 [0,63; 0,85] k. A.
Gesamtpopulation (Datenschnitt vom 01.06.2014)	872	35,3 [32,2; n. e.] 368 (42,2)	845	31,3 [28,8; 34,2] 416 (49,2)	0,77 [0,67; 0,88] p = 0,0002
Morbidität					
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation					
Gesamtscore	872	31,1 [29,5; n. e.] 278 (31,9)	845	31,3 [23,9; n. e.] 309 (36,6)	0,72 [0,61; 0,84] p < 0,001
Bestrahlung des Knochens	872	n. e. [31,1; n. e.] 181 (20,8)	845	31,3 [31,3; n. e.] 208 (24,6)	0,69 [0,57; 0,84] p < 0,001
Knochenoperation	872	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	0,81 [0,35; 1,88] p = 0,63
pathologische Knochenfraktur	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (3,7)	1,00 [0,63; 1,61] p = 0,98
Rückenmarkskompression	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (4,7)	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,28
Änderung der antineoplastischen	872	n. e. [n. e.; n. e.]	845	n. e. [n. e.; n. e.]	0,45 [0,25; 0,83] p = 0,01

² Ergebnisse der PREVAIL-Studie aus der IQWiG-Dossierbewertung (A14-48). Die Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 16.09.2013, sofern nicht anders angegeben.

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a p-Wert
Therapie gegen Knochenschmerz		16 (1,8)		29 (3,4)	
Radiografisches progressionsfreies Überleben					
Datenschnitt vom 06.05.2012	832	n. e. [13,8; n. e.] 118 (14,2)	801	3,9 [3,7; 5,4] 321 (40,1)	0,19 [0,15; 0,23] p < 0,0001
Schmerz (BPI-SF)					
	keine verwertbaren Daten				
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie					
	872	n. e. [22,5; n. e.] 330 (37,8)	845	15,7 [12,1; 21,5] 307 (36,3)	0,57 [0,49; 0,67] p < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	keine verwertbaren Daten				
gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Zeit bis zur Verschlechterung (FACT-P)					
Gesamtscore ^b	872	11,3 [11,1; 13,9] 456 (52,3)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,62 [0,54; 0,72] p < 0,001
physisches Wohlbefinden ^c	872	8,7 [8,3; 11,1] 542 (62,2)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,75 [0,65; 0,85] p < 0,001
soziales Wohlbefinden ^c	872	24,9 [16,5; n. e.] 369 (42,3)	845	8,5 [6,0; 13,8] 316 (37,4)	0,73 [0,62; 0,86] p < 0,001
emotionales Wohlbefinden ^c	872	19,4 [16,6; 24,9] 369 (42,3)	845	11,0 [8,2; 11,4] 295 (34,9)	0,66 [0,57; 0,78] p < 0,001
funktionales Wohlbefinden ^c	872	8,5 [8,3; 11,1] 514 (58,9)	845	3,1 [2,9; 5,6] 425 (50,3)	0,71 [0,62; 0,81] p < 0,001
PCa-spezifische Subskala ^c	872	5,7 [5,6; 8,3] 565 (64,8)	845	2,8 [2,8; 3,0] 480 (56,8)	0,69 [0,60; 0,78] p < 0,001
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
	871	0,79 [0,62; 0,89]	844	0,76 [0,66; 0,89]	

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Abwartendes Vorgehen + ADT		Enzalutamid vs. abw. Vorgehen HR [95 %-KI] ^a p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
		844 (96,9)		787 (93,2)	
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	871	22,3 [19,0; 28,3] 374 (42,9)	844	13,3 [11,1; 18,2] 313 (37,1)	0,66 [0,57; 0,77] p < 0,001
SUE					
	871	n. e. [28,3; n. e.] 279 (32,0)	844	23,3 [16,1; n. e.] 226 (26,8)	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,001
Abbruch wegen UE					
	871	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (17,0)	844	n. e. [21,1; n. e.] 216 (25,6)	0,35 [0,28; 0,44] p < 0,001
Hitzewallungen					
	871	n. e. [n. e.; n. e.] 174 (20,0)	844	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (7,9)	2,29 [1,73; 3,05] p < 0,001
<p>^a Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen ^b Eine Verminderung des Scores um ≥ 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen ^c Eine Verminderung des Scores um ≥ 3 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen</p> <p>Verwendete Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life - 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>					

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

ca. 15 000 bis 28 800 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 Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid 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.

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

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ³	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 4 x 40 mg täglich	kontinuierlich	365	365
LHRH-Analogen ⁴	alle 1 - 6 Monate	kontinuierlich	2 - 12	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analogen	alle 1 - 6 Monate	kontinuierlich	2 - 12	365
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x 50 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Flutamid	kontinuierlich, 3 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Abirateronacetat	kontinuierlich, 4 x 250 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Prednison/Pred	kontinuierlich,	kontinuierlich	365	365

³ Dargestellt ist die Anzahl der Tage pro Jahr an denen eine Anwendung erfolgt.

⁴ LHRH-Analoga: Leuprorelin, Buserelin, Goserelin oder Triptorelin (Histrelin ist in Deutschland außer Vertrieb und wird daher nicht berücksichtigt).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ³	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
nisolon	1 x 10 mg täglich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	40	112	1 460 Tabletten
LHRH-Analogon	3,6 - 41,7	1 - 3 Fertigspritzen	2 - 12 Anwendungen
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation			
LHRH-Analogon	3,6 - 41,7	1 - 3 Fertigspritzen	2 - 12 Anwendungen
Maximale Androgenblockade			
Bicalutamid	50	90	365 Tabletten
Flutamid	250	84	1 095 Tabletten
Abirateronacetat	250	120	1 460 Tabletten
Prednisolon	10	100	365 Tabletten

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Enzalutamid	4 059,30 € ⁵	3 828,98 € [1,77 € ⁶ ; 228,55 € ⁷]
LHRH-Analogon	547,46 € - 838,15 €	515,99 € - 790,58 € [1,77 € ⁶ ; 29,70 € ⁷ bis 45,80 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Androgendeprivation		

⁵ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
LHRH-Analogon	547,46 € - 838,15 €	515,99 € - 790,58 € [1,77 € ⁶ ; 29,70 € ⁷ bis 45,80 € ⁷]
Maximale Androgenblockade		
Bicalutamid	167,30 € ⁸	153,17 € [1,77 € ⁶ ; 12,36 € ⁷]
Flutamid	37,33 € ⁸	33,48 € [1,77 € ⁶ ; 2,08 € ⁷]
Abirateronacetat	4 102,13 € ⁵	4 100,36 € [1,77 € ⁶]
Prednisolon	17,48 € ⁸	15,20 € [1,77 € ⁶ ; 0,51 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Enzalutamid	49 913,49 €
LHRH-Analogon	1 581,16 € - 2 063,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Konventionelle Androgendeprivation	
LHRH-Analogon	1 581,16 € - 2 063,96 €
Maximale Androgenblockade	
Bicalutamid	621,19 €
Flutamid	436,44 €
Abirateronacetat	49 887,71 €
Prednisolon	55,48 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 18. Juni 2015 in Kraft.

⁸ Festbetrag.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken