



# 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: nicht-  
metastasiertes kastrationsresistentes  
Hochrisiko-Prostatakarzinom)**

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 22.05.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 18.06.2015 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## Enzalutamid

Beschluss vom: 16. Mai 2019

In Kraft getreten am: 16. Mai 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2018):

Enzalutamid (Xtandi™) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).

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

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC):

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC)

Studie PROSPER: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

**Mortalität**

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	933	n. e. [49,9; n. e.] 184 (19,7)	468	n. e. [49,4; n. e.] 104 (22,2)	0,83 [0,65; 1,06] 0,134

**Morbidität**

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Metastasenfreies Überleben (MFS)</b>					
	933	36,6 [33,1; n. e.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,0] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD = 21,9 Monate
<b>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</b>					
	933	38,1 [37,8; n.b.] 157 (16,8)	468	34,0 [30,3; 39,7] 132 (28,2)	0,50 [0,40; 0,64] < 0,001 AD = 4,1 Monate

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-80) und dem Addendum (A19-34) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
MID 7 <sup>b</sup>	836	11,1 [7,8; 11,2] 515 (55,2)	414	7,5 [7,4; 11,0] 250 (53,4)	0,83 [0,71; 0,97] 0,019 AD = 3,6 Monate
MID 10 <sup>c</sup>	836	14,6 [11,1; 14,8] 473 (50,7)	414	11,0 [7,5; 11,1] 235 (50,2)	0,79 [0,67; 0,93] 0,004 AD = 3,6 Monate
<b>Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)<sup>d</sup></b>					
	839	18,5 [18,3; 22,1] 390 (41,8)	415	18,5 [14,8; 25,8] 165 (35,3)	0,98 [0,82; 1,18] 0,838

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)  Änderung zu Woche 97 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)  Änderung zu Woche 97 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]  p-Wert Hedges' g
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)</b>					
	839	k.A.  0,65 (0,1)	415	k.A.  0,85 (0,16)	-0,20 [-0,53; 0,13] k. A.
<b>Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6; ergänzend dargestellt)</b>					
	839	k.A.  0,49 (0,1)	415	k.A.  0,55 (0,16)	-0,06 [-0,40; 0,29] k. A.
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)</b>					
MWD	839	k.A.  -4,57 (0,91)	414	k.A.  -5,29 (1,47)	0,72 [-2,30; 3,75] 0,639

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>FACT-P-Gesamtscore<sup>c</sup></b>					
	839	11,1 [11,0; 14,7] 499 (53,5)	415	11,1 [11,1; 14,7] 226 (48,3)	0,97 [0,82; 1,14] 0,700
<b>FACT-P-Subskalen (ergänzend dargestellt)<sup>e</sup></b>					
physisches Wohlbefinden (PWB)	839	7,9 [7,5; 11,1] 538 (57,7)	415	11,5 [11,1; 14,8] 206 (44,0)	1,28 [1,08; 1,50] 0,004
soziales Wohlbefinden (SWB)	839	18,4 [14,8; 22,2] 398 (42,7)	415	14,8 [11,1; 18,6] 187 (40,0)	0,88 [0,73; 1,05] 0,153
emotionales Wohlbefinden (EWB)	839	25,8 [22,0; 29,4] 359 (38,5)	415	18,4 [14,7; 18,6] 173 (37,0)	0,84 [0,70; 1,01] 0,070
funktionales Wohlbefinden (FWB)	839	11,0 [7,5; 11,1] 534 (57,2)	415	11,1 [10,7; 14,6] 229 (48,9)	1,07 [0,91; 1,25] 0,419
PCS	839	7,8 [7,5; 11,1] 549 (58,8)	415	7,7 [7,4; 11,1] 264 (56,4)	0,85 [0,73; 0,99] 0,036

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	930	1,0 [0,9; 1,4] 806 (86,7)	465	2,9 [1,9; 3,6] 359 (77,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	930	n. e. [38,4; n. e.] 206 (22,2)	465	n. e. [32,9; n. e.] 82 (17,6)	0,90 [0,70; 1,17] 0,444
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	930	n. e. [34,1; n. e.] 280 (30,1)	465	33,1 [26,9; n. e.] 107 (23,0)	1,06 [0,85; 1,33] 0,614
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	930	n. e. [n. e.; n. e.] 80 (8,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (6,7)	1,00 [0,66; 1,52] 0,998
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>f</sup></b>					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (4,9)	465	n. e. [36,8; n. e.] 36 (7,7)	0,44 [0,28; 0,69] < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (4,0)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,3)	2,40 [1,01; 5,71] 0,041
Fatigue (PT, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 27 (2,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (0,6)	3,75 [1,13; 12,42] 0,020
Appetitabnahme (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 89 (9,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (3,9)	2,21 [1,33; 3,67] 0,002
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 244 (26,2)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (15,3)	1,59 [1,22; 2,07] < 0,001

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 38 (4,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 30 (6,5)	0,46 [0,28; 0,74] 0,001
Sturz (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 106 (11,4)	465	n. e. [36,8; n. e.] 19 (4,1)	2,01 [1,23; 3,28] 0,005

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>b</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte

<sup>c</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte

<sup>d</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte

<sup>e</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 3$  Punkte

<sup>f</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:  
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal Important Difference; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SOC = System Organ Class; vs. = versus

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

ca. 810 – 1180 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: 28. Februar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.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 GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Enzalutamid	45.603,10 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.094,00 €
Gesamt:	46.886,60 € - 47.697,10 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.094,00 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Mai 2020 befristet.

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken