

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid**

Vom 1. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 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 18. April 2019 (BAnz AT 09.07.2019 B1), wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

## Apalutamid

Beschluss vom: 1. August 2019

In Kraft getreten am: 1. August 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 14. Januar 2019):

Erleada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

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

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Studie SPARTAN: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

### Mortalität

Endpunkt	Apalutamid + 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>Gesamtüberleben</b>					
	806	n. e. 62 (7,7)	401	39,03 [39,03; n. b.] 42 (10,5)	0,70 [0,47; 1,04] 0,076

### Morbidität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Metastasenfreies Überleben (MFS)<sup>2</sup></b>					
	806	40,51 [29,70; 40,51] 209 (25,9)	401	15,70 [14,55; 18,40] 210 (52,4)	0,30 [0,24; 0,36] < 0,0001 AD = 24,81 Monate
<b>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie<sup>2</sup></b>					
	806	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (5,7)	401	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (11,0)	0,44 [0,29; 0,66] < 0,0001
<b>Symptomatische Progression</b>					
	806	n. e. 64 (7,9)	401	n. e. [36,83; n. b.] 63 (15,7)	0,45 [0,32; 0,63] < 0,001

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-09) und dem Addendum (A19-51) sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Dossier Apalutamid Modul 4A vom 21. Januar 2019

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Endpunktkomponente: skelettbezogene Ereignisse <sup>b</sup>	806	n. e. 25 (3,1)	401	n. e. 18 (4,5)	0,62 [0,34; 1,14] 0,127
Endpunktkomponente: Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome <sup>c</sup>	806	n. e. 35 (4,3)	401	n. e. [36,83; n. b.] 28 (7,0)	0,56 [0,34; 0,92] 0,022
Endpunktkomponente: klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression <sup>d</sup>	806	n. e. 18 (2,2)	401	n. e. 24 (6,0)	0,34 [0,18; 0,62] < 0,001
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
MID 7 <sup>e</sup>	806	10,02 [7,43; 14,85] 432 (53,6)	401	11,30 [6,47; 18,50] 198 (49,4)	0,96 [0,81; 1,14] 0,618
MID 10 <sup>f</sup>	806	14,69 [9,96; 23,95] 408 (50,6)	401	14,85 [9,27; 18,60] 188 (46,9)	0,93 [0,78; 1,11] 0,428

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)  Änderung bis Zyklus 13 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)  Änderung bis Zyklus 13 MW (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]  p-Wert Hedges' g
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)</b>					
	k. A.	76,17 (17,31)  0,44 (0,55)	k. A.	76,81 (16,88)  -0,60 (0,88)	1,04 [k. A.] 0,315

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>FACT-P Gesamtscore<sup>f</sup></b>					
	806	6,60 [5,55; 7,92] 498 (61,8)	401	8,38 [6,47; 12,91] 222 (55,4)	1,06 [0,90; 1,25] 0,465
<b>FACT-P Subskalen (ergänzend dargestellt)<sup>g</sup></b>					
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	806	3,84 [3,71; 4,70] 575 (71,3)	401	3,78 [2,86; 4,80] 266 (66,3)	0,98 [0,84; 1,14]
physisches Wohlbefinden (PWB)	806	6,57 [5,55; 8,38] 488 (60,5)	401	7,43 [5,59; 11,10] 222 (55,4)	1,02 [0,87; 1,20]
soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)	806	7,46 [5,59; 11,07] 437 (54,2)	401	4,90 [3,84; 8,38] 218 (54,4)	0,88 [0,75; 1,04]
emotionales Wohlbefinden (EWB)	806	12,98 [10,87; 18,43] 411 (51,0)	401	14,75 [10,61; n. b.] 176 (43,9)	1,08 [0,90; 1,29]
funktionales Wohlbefinden (FWB)	806	4,63 [3,78; 5,59] 522 (64,8)	401	6,51 [4,70; 9,26] 224 (55,9)	1,17 [1,00; 1,37]

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	803	0,56 [0,46; 0,72] 775 (96,5)	398	0,76 [0,53; 0,92] 371 (93,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	803	n. e. 204 (25,4)	398	35,25 [25,96; n. b.] 93 (23,4)	0,80 [0,62; 1,03] 0,081

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	803	22,44 [17,68; 26,18] 366 (45,6)	398	24,15 [18,53; 30,00] 137 (34,4)	1,13 [0,92; 1,37] 0,246
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	803	n. e. 85 (10,6)	398	36,83 [36,83; n. b.] 28 (7,0)	1,33 [0,87; 2,04] 0,193
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>h</sup></b>					
Arthralgie (PT, UE)	803	n. e. 126 (15,7) <sup>i</sup>	398	n. e. 30 (7,5)	1,80 [1,21; 2,69] 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE)	803	n. e. 50 (6,2)	398	n. e. 1 (0,3)	23,48 [3,24; 170,03] 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	803	n. e. 288 (35,9)	398	n. e. [26,28; n. b.] 90 (22,6)	1,53 [1,21; 1,94] < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE)	803	n. e. 38 (4,7)	398	n. e. 39 (9,8)	0,37 [0,23; 0,58] < 0,001
Hypothyreose (PT, UE)	803	n. e. 49 (6,1)	398	n. e. 5 (1,3)	4,09 [1,63; 10,30] 0,003
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE)	803	n. e. 18 (2,2)	398	n. e. 1 (0,3)	7,79 [1,04; 58,49] 0,046
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	803	n. e. 41 (5,1)	398	n. e. 5 (1,3)	3,05 [1,20; 7,75] 0,019
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens <sup>c</sup> Mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie <sup>d</sup> Mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie <sup>e</sup> Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<p><sup>f</sup> Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte  <sup>g</sup> Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 3</math> Punkte  <sup>h</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.  <sup>i</sup> Laut Studienbericht hatten 128 (15,9 %) der Patienten im Apalutamid-Arm mindestens 1 Ereignis.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:  AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; 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; SD = Standardabweichung; vs. = versus; VAS = visuelle Analogskala</p>					

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

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

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 Erleada® (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid 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:

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Apalutamid	50.952,18 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.124,88 €
Gesamt:	52.235,68 € - 53.077,06 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.283,50 € - 2.124,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 1. August 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 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken