

# 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 (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)**

Vom 1. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung vom 16. Juli 2020 (BAnz AT 05.10.2020 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

#### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Apalutamid gemäß Beschluss vom 1. August 2019 (BAnz AT 27.08.2019 B5), der zuletzt durch die Bekanntmachung am 20. Februar 2020 (BAnz AT 19.03.2020 B3) geändert worden ist, werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apalutamid gemäß dem Beschluss vom 20. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Apalutamid**

Beschluss vom: 1. Oktober 2020  
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2020  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

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

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

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC), 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):**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Studie SPARTAN: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT<sup>2</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, Phase III

Datenschnitt: 01.12.2019<sup>3</sup>

### Mortalität

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	806	66,10 [61,34; n. b.] 261 (32,4)	401	58,68 [52,70; n. b.] 149 (37,2)	0,77 [0,63; 0,94] k. A. AD: 7,42 Monate

### Morbidität

<b>Metastasenfreies Überleben (MFS)<sup>c</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] < 0,001 AD: 24,81 Monate
<b>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie<sup>c</sup></b>					
	806	n. e. [n. e.; n. e.] 149 (18,5)	401	n. e. [n. e.; n. e.] 100 (24,9)	0,62 [0,48; 0,80] k. A. AD: n. b.
<b>Symptomatische Progression</b>					
	806	n. e. 149 (18,5)	401	n. e. 102 (25,4)	0,58 [0,45; 0,75] k. A. AD: n. b.

(Fortsetzung)

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-36), sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT)

<sup>3</sup> Befristungsaufgabe des G-BA

Endpunktkomponente: skelettbezogene Ereignisse <sup>d</sup>	806	n. e. 51 (6,3)	401	n. e. 33 (8,2)	0,64 [0,41; 0,99] k. A. AD: n. b.
Endpunktkomponente: Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome <sup>e</sup>	806	n. e. 77 (9,6)	401	n. e. 54 (13,5)	0,60 [0,42; 0,85] k. A. AD: n. b.
Endpunktkomponente: klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression <sup>f</sup>	806	n. e. 45 (5,6)	401	n. e. 31 (7,7)	0,62 [0,39; 0,97] k. A. AD: n. b.
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
Zeit bis zur Verschlechterung <sup>g</sup>					
MID 7	806	10,02 [7,43; 15,05] 474 (58,8)	401	11,30 [6,47; 18,53] 201 (50,1)	0,95 [0,80; 1,13] k. A.
MID 10	806	14,75 [9,96; 25,79] 447 (55,5)	401	15,70 [9,27; 22,11] 191 (47,6)	0,93 [0,78; 1,10] k. A.

Endpunkt	Apalutamid + ADT			Placebo + ADT <sup>2</sup>			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	Effekt [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
keine verwertbaren Daten							

(Fortsetzung)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>FACT-P Gesamtscore<sup>h</sup></b>					
	806	6,60 [5,55; 8,28] 544 (67,5)	401	8,38 [6,47; 12,95] 230 (57,4)	1,04 [0,89; 1,22] k. A.
<b>FACT-P Subskalen (ergänzend dargestellt)<sup>i</sup></b>					
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	806	3,84 [3,71; 4,70] 619 (76,8)	401	3,78 [2,86; 4,80] 272 (67,8)	0,97 [0,84; 1,13] k. A.
physisches Wohlbefinden (PWB)	806	6,57 [5,55; 8,38] 530 (65,8)	401	7,43 [5,59; 11,11] 234 (58,4)	0,97 [0,83; 1,14] k. A.
soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)	806	7,49 [5,62; 11,11] 473 (58,7)	401	4,90 [3,84; 8,38] 223 (55,6)	0,87 [0,73; 1,02] k. A.
emotionales Wohlbefinden (EWB)	806	14,69 [11,07; 18,63] 459 (56,9)	401	14,82 [10,61; 32,99] 181 (45,1)	1,06 [0,89; 1,27] k. A.
funktionales Wohlbefinden (FWB)	806	4,63 [3,78; 5,59] 558 (69,2)	401	6,51 [4,70; 9,27] 229 (57,1)	1,15 [0,98; 1,35] k. A.

**Nebenwirkungen**

<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)</b>					
	803	0,56 [0,43; 0,70] 781 (97,3)	398	0,76 [0,53; 0,92] 373 (93,7)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	803	35,06 [31,34; 41,92] 295 (36,7)	398	35,25 [28,19; n. b.] 100 (25,1)	0,84 [0,67; 1,07] k. A.

(Fortsetzung)

<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>					
	803	21,91 [18,46; 25,92] 450 (56,0)	398	24,15 [18,53; 29,47] 146 (36,7)	1,10 [0,91; 1,34] k. A.
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	803	n. e. [54,41; n. b.] 115 (14,3)	398	n. e. 29 (7,3)	1,40 [0,92; 2,12] k. A.
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>i</sup></b>					
Arthralgie (PT, UE)	803	57,20 [45,17; n. b.] 158 (19,7)	398	n. e. 33 (8,3)	1,74 [1,19; 2,54] k. A. AD: n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )	803	n. e. 52 (6,5)	398	n. e. 1 (0,3)	23,84 [3,29; 172,53] k. A. AD: n. b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE)	803	37,16 [30,42; 47,80] 326 (40,6)	398	n. e. 93 (23,4)	1,54 [1,22; 1,94] k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UE CTCAE-Grad $\geq 3$ )	803	n. e. [58,91; n. b.] 67 (8,3)	398	n. e. [35,48; n. b.] 46 (11,6)	0,38 [0,25; 0,57] k. A. AD: n. b.
Hypothyreose (PT, UE)	803	n. e. 59 (7,3)	398	n. e. 5 (1,3)	4,43 [1,77; 11,09] k. A. AD: n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	803	n. e. [53,09; n. b.] 76 (9,5)	398	n. e. 9 (2,3)	2,29 [1,13; 4,64] k. A. AD: n. b.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	803	n. e. [59,37; n. b.] 60 (7,5)	398	n. e. 6 (1,5)	2,82 [1,20; 6,61] k. A. AD: n. b.
<sup>a</sup> HR und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT ( $\leq 6$ Monate vs. $> 6$ Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)					

(Fortsetzung)

- <sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- <sup>c</sup> Daten aus dem Dossier Apalutamid Modul 4A vom 30. März 2020
- <sup>d</sup> Pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens.
- <sup>e</sup> Mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.
- <sup>f</sup> Mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie.
- <sup>g</sup> Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige MID
- <sup>h</sup> Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte
- <sup>i</sup> Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 3$  Punkte
- <sup>j</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; ADT = Androgendeprivationstherapie; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MID = Minimal important Difference; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SD = Standardabweichung; SOC = Systemorganklasse; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; PT = bevorzugter Begriff; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑	Vorteil in der symptomatischen Progression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; Vorteil und Nachteile in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 1.090 – 3.800 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 Erleada (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. September 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll 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
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Apalutamid	38.663,80 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € - 2.096,72 €
Gesamt:	39.910,58 € - 40.760,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € - 2.096,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Oktober 2020 in Kraft.**

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. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken