

Beschluss

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)

Vom 5. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren 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 17. Dezember 2020 (BAnz AT 18.01.2021 B7), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Enzalutamid gemäß Beschluss vom 16. Mai 2019 (BAnz AT 31. Mai 2019 B2) werden aufgehoben.
2. 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: 5. November 2020

In Kraft getreten am: 5. November 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Oktober 2018):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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):

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC)

Studie PROSPER: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig, Phase III

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 28.06.2017, 3. Datenschnitt vom 15.10.2019

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>	
Gesamtüberleben					
3. Datenschnitt	933	67,0 [64,0; n. e.] 288 (30,9)	468	56,3 [54,4; 63,0] 178 (38,0)	0,73 [0,61; 0,88] 0,001 AD = 10,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		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>	
Metastasenfreies Überleben (MFS)²					
1. Datenschnitt	933	36,6 [33,1; n.b.] 219 (23,5)	468	14,7 [14,2; 15,6] 228 (48,7)	0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD = 21,9 Monate
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie³					
3. Datenschnitt	933	58,3 [52,6; 66,0]	468	41,6 [37,3; 46,4]	0,62 [0,52; 0,72]

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-46) sofern nicht anders indiziert.² Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)³ Daten aus Dossier Enzalutamid (Modul 4A) vom 14. Mai 2020

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		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>	
		372 (39,9)		242 (51,7)	p < 0,0001 AD = 16,7 Monate
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)^b					
1. Datenschnitt	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
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)⁴					
MID 7 1. Datenschnitt	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 1. Datenschnitt	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

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW (SE) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SE) Änderung zu Woche 97 MW (SE)	
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3 – 6; ergänzend dargestellt)					
1. Datenschnitt	839	k.A. 0,49 (0,1)	415	k.A. 0,55 (0,16)	-0,06 [-0,40; 0,29] k. A.
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a – g)					
1. Datenschnitt	839	k.A. 0,65 (0,1)	415	k.A. 0,85 (0,16)	-0,20 [-0,53; 0,13] k. A.

⁴ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) (ergänzend dargestellt)					
1. Datenschnitt	836	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 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 [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
FACT-P-Gesamtscore^c					
1. Datenschnitt	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
FACT-P-Subskalen (ergänzend dargestellt)					
physisches Wohlbefinden (PWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
soziales Wohlbefinden (SWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
emotionales Wohlbefinden (EWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
funktionales Wohlbefinden (FWB) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵
prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) ^d 1. Datenschnitt	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 ⁵

⁵ Daten aus dem Addendum (A19-34) des IQWiG zur Dossierbewertung (A18-80)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		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 [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^e					
3. Datenschnitt	930	1,0 [0,9; 1,3] 873 (93,9)	465	2,8 [1,9; 3,5] 379 (81,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
3. Datenschnitt	930	53,6 [47,5; n. e.] 345 (37,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 97 (20,9)	0,94 [0,74; 1,19] 0,610
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e					
3. Datenschnitt	930	40,8 [37,3; 46,9] 424 (45,6)	465	40,5 [31,9; n. e.] 124 (26,7)	1,05 [0,85; 1,29] 0,637
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 133 (14,3)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (8,0)	1,01 [0,69; 1,48] 0,946
Spezifische unerwünschte Ereignisse^f					
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (15,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (5,6)	2,17 [1,42; 3,31] < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 75 (8,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (2,2)	2,21 [1,13; 4,32] 0,018
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 61 (6,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (1,7)	2,16 [1,02; 4,59] 0,04
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 81 (8,7)	465	n. e. [n. e.; n. e.]; 46 (9,9)	0,43 [0,29; 0,63] < 0,001

Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		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 [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Hypertonie (SMQ ^g , schwere UEs) 3. Datenschnitt	930	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (5,8)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (2,4)	1,99 [1,03; 3,82] 0,036

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte

^c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

^d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte

^e ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden

^f 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.

^g Anhand der Angaben aus Modul 4 A wird angenommen, dass die SMQ Hypertonie PTs vom Schweregrad CTCAE ≥ 3 umfasst

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DS = Datenschnitt; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
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 verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

ca. 1090 – 3800 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: 23. September 2020):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid 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:

Erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Enzalutamid	43.464,98 €
GnRH-Agonist/ GnRH-Antagonist	1246,78 € - 2.096,72 €
Gesamt:	44.711,76 € - 45.561,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1246,78 € - 2.096,72 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. November 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken