

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit
Androgenentzugstherapie)

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 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 des Beschlusses vom 9. November 2021 (BAnz 01.12.2021 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Enzalutamid gemäß dem Beschluss vom 5. November 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Enzalutamid

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. April 2021):

Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %))

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1))

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹**Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte**

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende 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		

Indirekter Vergleich: Enzalutamid in Kombination mit ADT (Studie ARCHES) vs. Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT (Studie STAMPEDE) über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo)

Studie ARCHES:

- multi-nationale, doppelblinde RCT in Phase III
- Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie STAMPEDE:

- randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie mit insgesamt 12 Armen zum Vergleich verschiedener Wirkstoffe bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom
- Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-77) und dem Addendum (A21-132) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppenunterschied
	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>	HR [95 %-KI]; p-Wert
<i>Gesamtüberleben</i>					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	536	n. e. 148 (27,6)	531	n. e. [47,7; n. e.] 199 (37,5)	0,62 [0,50; 0,77]; < 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT	362	59,1 [51,1; 69,8] 225 (62,2)	724	43,1 [41,0; 47,4] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,008
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^a : Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					- ^e

Morbidität

<i>Symptomatische skelettale Ereignisse</i>	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit
<i>Symptomatik</i>	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^c
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i>	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^d

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^c
--	--

Nebenwirkungen

Endpunkt	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppenunterschied
	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>	
<i>UE (ergänzend dargestellt)</i>					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	1,0 [1,0; 1,4] 457 (85,6)	530	1,6 [1,1; 2,1] 457 (86,2)	-
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	0,8 [0,7; 1,1] 327 (97,6)	724	1,5 [1,5; 1,5] 693 (95,7)	-
<i>SUE</i>					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	33,7 [29,9; 36,4] 189 (35,4)	530	29,5 [25,6; 34,2] 143 (27,0)	0,81 [0,64; 1,01]; 0,062
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	n. e. 96 (28,7)	724	n. e. [109,1; n. e.] 80 (11,0)	9,04 [5,92; 13,79]; < 0,001
<u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:</u> Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,09 [0,06; 0,14]; < 0,001
<i>Schwere UE</i>					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (ARCHES)	534	29,2 [26,2; 33,7] 221 (41,4)	530	25,6 [24,4; 28,6] 184 (34,7)	0,84 [0,69; 1,03]; 0,093
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (STAMPEDE)	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. [102,8; n. b.] 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11]; < 0,001
<u>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:</u> Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					- ^e
<i>Abbruch wegen UE</i>	keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^d				
<p>a. indirekter Vergleich nach Bucher²</p> <p>b. Berechnung des IQWiG</p> <p>c. Für alle in dieser Kategorie verwendeten Instrumente zur Erhebung der Endpunkte liegen aus maximal 1 Studie verwertbare Daten vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich.</p> <p>d. Der Endpunkt wurde nur in der Studie ARCHES erhoben, aber der pU legt in Modul 4 keine Daten zum Endpunkt vor.</p> <p>e. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet.</p>					

²Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8).

Verwendete Abkürzungen:

ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

ca. 2 590 bis 3 640 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: 19. August 2021):

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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und 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:	
Enzalutamid	45 028,23 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1 283,62 € - 2 164,84 €
Orchiektomie	3 852,53 €
Gesamt	46 311,85 € - 48 880,76 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Apalutamid</i>	
Apalutamid	36 882,99 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	38 166,61 € - 40 735,52 €
<i>Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on</i>	
Docetaxel	7 320,90 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
ggf. Prednis(ol)on	39,18 € - 42,81 €
Gesamt	8 604,52 € - 11 216,24 €
<i>Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on</i>	
Abirateronacetat	45 842,70 €
Prednis(ol)on	47,67 € - 52,09 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,62 € - 2 164,84 € 3 852,53 €
Gesamt	47 173,99 € - 49 747,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	81 €	1	6	486 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken