

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zum 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**

Vom 20. Februar 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	11
4. Verfahrensablauf	11

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Enzalutamid ist der 1. September 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. August 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre

therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Enzalutamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi®) gemäß Fachinformation

Xtandi® ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (z.B. adäquate Schmerztherapie).

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.¹

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Zytostatika:
Cabazitaxel, Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin, Cisplatin
- Anti-Androgene:
Abirateronacetat

Weitere anti-androgene Wirkstoffe (Androgen-Antagonisten und LHRH-Agonisten), deren Zulassung nicht explizit die kastrationsresistente bzw. hormonrefraktäre Situation umfasst, sind nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet metastasiertes kastrationsresistentes Prostata-Karzinom folgende G-BA-Beschlüsse vor:

Es wurde vom G-BA am 29. März 2012 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Abirateronacetat beschlossen. Abirateronacetat ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon unter anderem zugelassen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist. Zusammenfassend wurde der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, gegenüber BSC: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxelhaltige Chemotherapie infrage kommen, gegenüber Docetaxel-Retherapie: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Zudem wurde vom G-BA ebenfalls vom G-BA am 29. März 2012 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Cabazitaxel beschlossen. Cabazitaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom zugelassen. Zusammenfassend wurde der Zusatznutzen von Cabazitaxel wie folgt bewertet:

Für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine

¹ Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerFO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, gegenüber BSC: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Für Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen, gegenüber Docetaxel-Retherapie: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf Basis der vorhandenen Evidenz zu Therapieoptionen im Anwendungsgebiet sowie der Empfehlungen in nationalen wie internationalen evidenzbasierten Leitlinien kommen von den zugelassenen Arzneimittelanwendungen Abirateron, Cabazitaxel, Mitoxantron, Docetaxel sowie Corticosteroide (Prednison, Prednisolon, Dexamethason) in Betracht.

Zu Abirateron und Cabazitaxel, jeweils in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nach einer primären Behandlung mit Docetaxel konnte gezeigt werden. Wenngleich mit Abirateron und Cabazitaxel für die patientenindividuelle Entscheidung bedeutsame Behandlungsoptionen hinzugekommen sind, so ist der Stellenwert dieser in der Versorgung noch neuen Wirkstoffe in der klinischen Praxis, auch im Vergleich zueinander, derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Die Anwendung von Abirateronacetat und Cabazitaxel zählt in dem Indikationsgebiet noch nicht zum allgemeinen Therapiestandard, weswegen die Wirkstoffe im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Erwägung gezogen wurden.

Für Mitoxantron sowie für eine Retherapie mit Docetaxel, jeweils in Kombination mit Corticosteroiden, liegt eine nur stark limitierte Evidenz vor. Mit Abirateron und Cabazitaxel stehen neue Behandlungsoptionen auch für die Patienten zur Verfügung, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, weshalb der Stellenwert der Docetaxel-Retherapie derzeit nicht abschließend beurteilbar ist.

Für die Behandlung mit Corticosteroiden liegt ebenfalls eine nur limitierte Evidenz in der vorliegenden Therapiesituation vor. Allerdings handelt es sich hierbei um eine in der praktischen Anwendung bewährte Therapie, die Symptome wie Schmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit sowie die allgemeine Lebensqualität positiv beeinflusst. Daher kommt den Corticosteroiden gerade für die symptomatische Behandlung in der palliativen Situation als Teil von Best-Supportive-Care ein Stellenwert zu.

Angesichts der infausten Prognose und der fortgeschrittenen Therapiesituation kommt grundsätzlich Best-Supportive-Care als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet in Betracht.

Zusätzlich wurde § 6, Absatz 4 der Verfahrensordnung des G-BA berücksichtigt:

„Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung von Absatz 3 die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. [...]“

Über die Nutzenbewertungen von Abirateron und Cabazitaxel, zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie, liegen Beschlüsse des G-BA vom 29. März 2012 vor. Um eine

einheitliche Bewertung in der hier relevanten Wirkstoffklasse zu gewährleisten sowie unter Berücksichtigung des noch nicht abschließend beurteilbaren Stellenwertes von Abirateron und Cabazitaxel in der klinischen Praxis zum Zeitpunkt des Verfahrensstarts, sieht es der G-BA als gerechtfertigt an, der Nutzenbewertung von Enzalutamid für das vorliegende Anwendungsgebiet eine vergleichbare zweckmäßige Vergleichstherapie wie für die Nutzenbewertungen von Abirateron und Cabazitaxel zugrunde zu legen. Somit wird Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die in den Beschlüssen zu Abirateron und Cabazitaxel vom 29. März 2012 vorgenommene Unterteilung der Patientenpopulation in Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel infrage kommt und Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, wurde bei der Bewertung von Enzalutamid nicht vorgenommen. Dies findet seine Begründung darin, dass die Ausgangslage sich mit den neuen, evidenzbasierten Behandlungsoptionen zwischenzeitlich geändert hat und daher die Docetaxel-Retherapie keine regelhafte Therapieoption mehr darstellt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Enzalutamid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome oder eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, sowie eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erreicht werden.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet, da nur die Ergebnisse aus einer randomisierten, klinischen Studie (Zulassungsstudie AFFIRM) vorgelegt wurden.

Die AFFIRM-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische (156 Zentren), placebokontrollierte Studie, an der insgesamt 1199 Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-Therapie fortschreitet, teilgenommen haben. Es wurde im Verhältnis 2:1 in den Interventionsarm (800 Patienten) und Vergleichsarm (399 Patienten) randomisiert. Die Studie wurde von September 2009 bis zur Interimsanalyse nach dem 520. Todesfall im September 2011 durchgeführt, die zur vorzeitigen Beendigung der Studie führte. Patienten

im Interventionsarm (Enzalutamid und Best-Supportive-Care) erhielten täglich vier Kapseln á 40 mg Enzalutamid, wohingegen im Vergleichsarm täglich vier Placebokapseln verabreicht wurden (Placebo zusätzlich zu BSC im Vergleichsarm).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig bewertet.

Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten sind bei der AFFIRM-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere kann die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren hinweg, mangels Einzeldarstellungen, nicht überprüft werden. Subgruppenanalysen untergliedert nach geografischer Region liegen lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor und nur unterteilt nach den Regionen Nordamerika, Europa und übrige Welt.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Unterlagen geht hervor, dass die Schmerztherapie als Teil von „Best-Supportive-Care“ über die gesamte Dauer der Studie adäquat umgesetzt wurde (ein Typ eines langwirksamen, narkotischen Analgetikums, ein Analgetikum für Durchbruchschmerzen und ein nichtsteroidales, entzündungshemmendes Medikament pro Studienteilnehmer waren in den ersten 13 Studienwochen gestattet). Dies zeigt sich darin, dass ein höherer Anteil der Patienten im Vergleichsarms mit starken Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde. Eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist somit, insbesondere auch im Hinblick auf Endpunkte bei denen der Schmerz miterfasst wird, nicht angezeigt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität:

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt (Hazard Ratio: 0,63 [95%-Konfidenzintervall: 0,53; 0,75]), mit einer absoluten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,8 Monaten. Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung vor (Interaktionstest: $p = 0,15$). Durch die verringerte einzelne Populationsgröße führt diese Unterteilung dazu, dass das Ergebnis keine statistische Signifikanz erreicht. Da jedoch nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorlag, die Effektmodifikation bei keinem weiteren Endpunkt beobachtet wurde und ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde ($p < 0,001$), wird von einer Unterteilung der Gesamtpopulation in Patienten mit viszeraler Metastasierung und Patienten ohne viszerale Metastasierung abgesehen. Insgesamt zeigte sich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber Best-Supportive-Care, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erzielt wurde.

Morbidität:

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ zeigten die Ergebnisse der vorgelegten Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid, mit einem medianen Unterschied von 3,4 Monaten zum Vergleichsarm (Hazard Ratio: 0,69 [95%-Konfidenzintervall: 0,57; 0,84]). Dieser Endpunkt setzt sich aus den Einzelkomponenten „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zur Knochenoperation“, „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“, „Zeit bis zur Rückenmarkskompression“ und „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ zusammen. Das Einzelergebnis unterscheidet sich nur

für den Endpunkt „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“ statistisch signifikant zwischen den Behandlungsarmen, zugunsten von Enzalutamid (Hazard Ratio: 0,71 [95%-Konfidenzintervall: 0,55; 0,91]). Mit der Ausnahme der „Zeit bis zur Rückenmarkskompression“ im Enzalutamidarm wurde bei den Einzelkomponenten des Endpunkts die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht und kann nicht vollständig ausgewertet werden. Bezogen auf diesen patientenrelevanten Endpunkt führt Enzalutamid zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung.

Zeit bis zur Schmerzprogression

Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde mittels eines einzelnen Items des FACT-P-Fragebogens erhoben. Für diesen Endpunkt zeigte sich ein Vorteil des Interventionsarms mit Enzalutamid gegenüber dem Vergleichsarm nur mit Best-Supportive-Care (Hazard Ratio: 0,56 [95%-Konfidenzintervall: 0,41; 0,78]). Aus dem Ergebnis zu diesem Endpunkt ergibt sich eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Änderung der Schmerzintensität

Der Endpunkt „Änderung der Schmerzintensität“ wurde mittels eines einzelnen Items des BPI-SF-Fragebogens erhoben. Für diesen Endpunkt zeigte sich ein Vorteil des Interventionsarms mit Enzalutamid gegenüber dem Vergleichsarm nur mit Best-Supportive-Care (Mittelwertdifferenz: -0,99 [95%-Konfidenzintervall: -1,29; -0,69]). Aus dem Ergebnis zu diesem Endpunkt ergibt sich ebenfalls eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nur unzureichend verwertbare Daten vor. Der Anteil an Patienten, die in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Responderanalyse eingegangen sind (Fragebogen FACT-P), unterscheidet sich zwischen den Studienarmen erheblich (18,4% Differenz), sodass eine starke Verzerrung vorliegt. Die Anzahl der berücksichtigten Patienten liegt bei der Auswertung der stetigen Daten (Mittelwertänderung zwischen Studienbeginn und Woche 49) im Kontrollarm bei 5,5% und im Behandlungsarm bei 28% und ist damit zu gering, um bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden zu können.

Mit der Erfassung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D wurde erst mit dem zweiten Amendment zum Studienprotokoll begonnen. Zudem wurde dieser Fragebogen nicht in allen Ländern verwendet. Aus den Angaben im Dossier geht nicht hervor, wie viele Patienten zur ITT-Population für diesen Endpunkt gehören.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus den genannten Gründen nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

Nebenwirkungen:

Unerwünschte Ereignisse zeigten sich aufgrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei dem überwiegenden Teil der Patienten in beiden Studienarmen (98,1% im Interventionsarm und 97,7% im Vergleichsarm).

In der Endpunktkategorie „Nebenwirkungen“ wurden die Endpunkte „Gesamtrate SUE“, „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Therapieabbruch wegen UE“ bei der Bewertung berücksichtigt. Aufgrund der erheblich unterschiedlich langen Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 18,5 Monate) und Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 12,4 Monate) liegt eine starke Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid vor. Dennoch wurden bei Betrachtung der naiven

Proportionen von Patienten mit Ereignis unter Enzalutamid statistisch signifikant weniger schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) verzeichnet (Relatives Risiko: 0,85 [95%-Konfidenzintervall: 0,76; 0,96]). Für die Endpunkte „Gesamtrate SUE“ und „Therapieabbruch wegen UE“ sind die Ergebnisse nach Auswertung der naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis) nicht statistisch signifikant unterschiedlich (33,5% bei Enzalutamid mit BSC vs. 38,6% bei BSC, beziehungsweise 16% bei Enzalutamid mit BSC vs. 18,3% bei BSC). Daraus lässt sich ableiten, dass auch nach Auflösung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid, kein größerer Schaden vorliegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit seiner schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Time-To-Event-Analysen für diese Endpunkte vorgelegt. Aus der Nachauswertung ergeben sich für die Endpunkte „SUE“ (HR: 0,51 [95%-KI: 0,42; 0,63]) und „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR: 0,55 [95%-KI: 0,46; 0,66]) Vorteile von Enzalutamid + BSC gegenüber BSC alleine. Somit liegen für diese Endpunkte Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von Enzalutamid vor. Für eine vollständige Auswertung der Nebenwirkung „Krampfanfälle“ wurden nicht ausreichend Daten bereitgestellt. Insgesamt werden eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen unter Behandlung mit Enzalutamid im Vergleich zu Best-Supportive-Care festgestellt.

Fazit

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber Best-Supportive-Care vor, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erzielt wurde. Die Ergebnisse der Endpunkte „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Zeit bis zur Schmerzprogression“ und „Änderung der Schmerzintensität“ zeigen eine Abschwächung schwerwiegender Symptome der Erkrankung beziehungsweise eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung durch Enzalutamid im Vergleich zu Best-Supportive-Care auf. Die Auswertung der Nebenwirkungen erbrachte Hinweise auf eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen unter Behandlung mit Enzalutamid.

Für eine hinreichende Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Daten vor. Dieser Endpunkt konnte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

In der Gesamtschau ergeben sich somit gleichgerichtet positive Effekte bei allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und bei den Nebenwirkungen. Zusammengenommen stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen ist in diesem Fall nicht gerechtfertigt. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Beeinflussung des Endpunktes Gesamtüberleben und der weiteren Endpunkte kein Ausmaß erreicht, das der therapeutischen Bedeutung einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Heilung einer Erkrankung oder der erheblichen Verlängerung des Überlebens gleichgestellt werden kann.

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

Die Anzahl an Patienten, die für eine Therapie mit Enzalutamid in Frage kommen, beruht auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier. Die Anzahl wurde analog zu den Verfahren von Abirateronacetat und Cabazitaxel und unter Berücksichtigung der gleichen Quellen berechnet. Die berechnete Anzahl wurde vom IQWiG als plausibel eingestuft.

Die Datengrundlage bildete die Auswertung von Zahlen eines deutschen Krebsregisters (IQUO) zur Verschreibung von Docetaxel mit einem Ergebnis von 11 238 Patienten im Jahr 2009. Davon wiesen 3 311 Patienten eine gesicherte Diagnose metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom auf. Ein unbestimmter Anteil der übrigen Patienten ist aber ebenfalls Teil der von der Zulassung umfassten Patientenpopulation. Diese Spanne (3 311 bis 11 238 Patienten pro Jahr) wurde durch zwei beauftragte Analysen von Krankenkassendaten in ihrer Dimension bestätigt (4 692 bis 8 888 Patienten im Jahr 2008). Ausgehend von allen Spannen wurde ein Mittelwert von etwa 7 000 Patienten pro Jahr in Deutschland angenommen. Unter der Annahme, dass davon 90% in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert sind, ergab sich die Patientenzahl 6 300.

2.3 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 Enzalutamid (Xtandi®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 09. Januar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.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.

Patienten mit einem ECOG Performance-Status > 2 wurden in der AFFIRM-Studie nicht untersucht.

2.4 Therapiekosten

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Enzalutamid wird kontinuierlich gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen (je vier Tabletten).

Best-Supportive-Care:

Da sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Enzalutamid durchzuführenden "Best-Supportive-Care" nicht in einem quantifizierbaren Ausmaß von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care unterscheiden, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Im Rahmen des Einsatzes von Enzalutamid oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen identifiziert.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 28. Juni 2012 eingegangen am 29. Juni 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. August 2012 statt. Im Nachgang zu dem Beratungsgespräch wurde erneut über die zweckmäßige Vergleichstherapie beraten und eine Änderung im Unterausschuss am 11. September 2012 konsentiert.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 30. August 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Enzalutamid ist 1. September 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. September 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dokuments zum Wirkstoff Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2013

Die mündliche Anhörung fand am 13. Januar 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 13. Januar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	7. Januar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2014 04. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens (Nachbeauftragung des IQWiG am 23. Januar 2014)
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken