

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
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 18. Juni 2015

Inhalt

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten | 12 |
| 4. Verfahrensablauf | 13 |

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

Der Wirkstoff Enzalutamid wurde am 1. September 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. November 2014 hat Enzalutamid die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2014, d.h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enzalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet „Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem

oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2015 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 den Allgemeinen Methoden¹ 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 (neues Anwendungsgebiet vom 28. November 2014):

Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).²

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation

oder gegebenenfalls

die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Fachinformation zu Enzalutamid (Xtandi®), Stand: Januar 2015.

oder

Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Erläuterung:

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei Krankheitsprogression trotz einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomenkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen sind LHRH-Analoga (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin), ein GnRH-Antagonist (Degarelix), nichtsteroidale Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid), ein steroidales Antiandrogen (Cyproteronacetat), sowie der Androgensynthese-Inhibitor Abirateronacetat.

Zur supportiven Behandlung von Tumorerkrankungen besitzen Glucocorticoide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) allgemeine Zulassungen.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in der vorliegenden Indikation ist die chirurgische Kastration zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA vom 4. Juli 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Abirateronacetat vor:

Zugelassenes Anwendungsgebiet: Zytiga® ist indiziert zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zudem liegt ein Beschluss vom 19. März 2015 zu Sipuleucel-T vor (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen). Die Zulassung von Sipuleucel-T wurde auf Antrag des Zulassungsinhabers am 6. Mai 2015 widerrufen.

Die Beschlüsse zu Abirateronacetat (Beschluss vom 29. März 2012), Cabazitaxel (Beschluss vom 29. März 2012), Enzalutamid (Beschluss vom 20. Februar 2014), Radium-223-dichlorid (Beschluss vom 19. Juni 2014) beziehen sich auf eine andere Therapiesituation (Einsatz von Chemotherapie, symptomatische Knochenmetastasen) und sind daher nicht relevant für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Enzalutamid in der vorliegenden Indikation.

- zu 4. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Für asymptomatische oder mild-symptomatische Patienten kommt eine Chemotherapie mit Docetaxel aufgrund des Nebenwirkungsprofils nur eingeschränkt in Betracht. Für diese Patientenpopulation ist die Androgendeprivation eine geeignete Therapieoption. Die Datenlage zur Frage, ob in der vorliegenden Therapiesituation die medikamentöse Androgendeprivation unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. In den aktuellen Leitlinien wird eine Fortführung der Androgenentzugstherapie einhellig empfohlen.

Die Intensivierung der Androgendeprivation durch Hinzufügen von Antiandrogenen, die kombinierte maximale Androgenblockade, hat für nicht-steroidale Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden. Die zu erwartenden höheren Nebenwirkungen sind gegenüber der geringen Überlebensverlängerung abzuwägen.

Auch die Behandlung mit Abirateronacetat im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine zweckmäßige Therapie. Abirateronacetat ist in diesem Anwendungsgebiet bisher nur in einem relativ kurzen Zeitraum verfügbar. In Abwägung der bisherigen relativ kurzen Erfahrungen und des positiven Beschlusses vom 4. Juli 2013 für Abirateronacetat (Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen), der auf einer qualitativ guten Studie basiert, wird Abirateronacetat ebenfalls als mögliche Option für eine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

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

Angesichts der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen in den letzten 3 Jahren in der Indikation Prostatakarzinom für verschiedene Therapiesituationen und Krankheitsstadien wird der G-BA die Entwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in dieser Indikation weiter beobachten. Die Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet kann Auswirkungen auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Folge haben; dies kann auch die Behandlung von Patientengruppen mit speziellen Erkrankungsmerkmalen betreffen. Der G-BA kann gemäß 5. Kapitel § 13 der Verfahrensordnung bei Vorliegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gegebenenfalls eine erneute Nutzenbewertung von Enzalutamid veranlassen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, liegt für Enzalutamid ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Enzalutamid wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten PREVAIL-Studie vorgelegt.

In die PREVAIL-Studie wurden an 207 Studienzentren in Europa, Nordamerika, Australien und Asien insgesamt 1717 erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingeschlossen, deren Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie einen asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf zeigte. Die eingeschlossenen Patienten wurden randomisiert entweder dem Enzalutamid-Arm (N = 872; einmal täglich 160 mg Enzalutamid) oder dem Studienarm mit beobachtendem Abwarten (N = 845; einmal täglich Placebo) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem LHRH-Analagon durchgeführt, sofern keine chirurgische Kastration vorlag. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde bis zur bestätigten radiografischen Progression oder dem Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses in Verbindung mit dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie fortgesetzt, sofern keine intolerablen Nebenwirkungen auftraten.

Ko-primäre Endpunkte der PREVAIL-Studie waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Als sekundäre Endpunkte wurden skelettbezogene Komplikationen, Schmerz, unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Die Studie wurde zur geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens am 16.09.2013 aufgrund des Erreichens der Zielkriterien hinsichtlich der Wirksamkeit vorzeitig beendet und die Verblindung der Studie am 03.12.2013 aufgehoben. Die Dauer der Studienmedikationsexposition betrug zum Datenschnitt median 16,6 Monate im Interventionsarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Patienten die zuvor Placebo erhielten, konnten ab Dezember 2013 mit Enzalutamid behandelt werden. Nach Ende der

randomisierten Studienbehandlung wurden unerwünschte Ereignisse (bis 28 Tage nach Ende der Behandlung), skelettbezogene Komplikationen (laufend bis Ende der Studienteilnahme) und das Gesamtüberleben (laufend bis Ende der Studienteilnahme) nachbeobachtet.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben wurde zur primären Analyse (Datenschnitt vom 16.09.2013 nach 540 Todesfällen) bei einer absoluten Differenz von median 2,2 Monaten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt (Hazard Ratio (HR): 0,71 [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,60; 0,84]; p-Wert < 0,001).

Es lag ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Altersgrenze 75 Jahre (bis 75 Jahre vs. über 75 Jahre) vor. Da jedoch nur ein Hinweis für eine Effektmodifikation (Interaktionstest: $p = 0,17$) vorlag, der bei keinem anderen Endpunkt beobachtet wurde, und ein signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation ermittelt wurde, wird von einer Unterteilung der Patientenpopulation abgesehen. Darüber hinaus lag für beide Subgruppen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid vor, der sich nur in seinem Ausmaß unterscheidet. Zudem ergeben sich aus der Unterteilung in die genannten Patientengruppen nur anhand des numerischen Alters, ohne Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, keine Auswirkungen auf die Versorgung der Patienten.

Die Ergebnisse der weiteren Datenschnitte (vom 15.01.2014 und vom 01.06.2014) bestätigen den Vorteil beim Gesamtüberleben bei Behandlung mit Enzalutamid. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lediglich zur Mortalität Ergebnisse des Datenschnittes vom 1. Juni 2014 nachgereicht. Bei der Bewertung der Ergebnisse des Datenschnitts vom Juni 2014 ist jedoch insbesondere zu berücksichtigen, dass zu diesem Zeitpunkt bereits 19,8% der Patienten des Kontrollarms im Rahmen der nunmehr entblindeten Studie mit Enzalutamid behandelt wurden. Auch aufgrund der weiteren durchgeführten Folgetherapien bei einem Großteil der Patienten, sind die Ergebnisse dieses Datenschnitts in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Insgesamt kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Endpunktkategorie Mortalität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, da eine moderate Verlängerung des Überlebens gezeigt wurde.

Morbidität

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ setzt sich aus den Einzelkomponenten „Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zur ersten Knochenoperation“, „Zeit bis zur ersten pathologischen Knochenfraktur“, „Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression“ und „Zeit bis zur ersten Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ zusammen.

Sowohl für den Gesamtscore (HR: 0,72 [95%-KI: 0,61; 0,84]; $p < 0,001$), als auch für die Einzelkomponenten „Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens“ (HR: 0,69 [95%-KI: 0,57; 0,84]; $p < 0,001$) und „Zeit bis zur ersten Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ (HR: 0,45 [95%-KI: 0,25; 0,83]; $p = 0,01$) ergaben sich

statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid. Jedoch wurde mit der Ausnahme der „Zeit bis zur ersten Bestrahlung des Knochens“ im Vergleichsarm für die Einzelkomponenten in keinem der beiden Studienarme die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis erreicht. Die Daten sind somit als unreif anzusehen und können nicht abschließend bewertet werden.

Schmerz (BPI-SF)

Schmerz wurde mittels des BPI-SF-Fragebogens (Brief Pain Inventory - Short Form) erhoben.

Da die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den nicht berücksichtigten Patienten zu den im Dossier dargestellten Auswertungszeitpunkten mehr als 15% betrug, sind keine validen Aussagen zu diesem Endpunkt aus den Studienergebnissen ableitbar.

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

Die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wird als Operationalisierung des patientenrelevanten Endpunkts „schwerer Schmerz“ in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 0,57 [95%-KI: 0,49; 0,67]; $p < 0,001$) zugunsten von Enzalutamid.

Der Beginn einer Opiattherapie ist abhängig von institutionellen Vorgaben, dem Versorgungskontext und der individuellen Arzt-Patienten-Entscheidung. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt weisen darüber hinaus aufgrund der Anwendung von in Deutschland zum Teil nicht zugelassenen Opioidanalgetika im Rahmen der Studie und aufgrund der bei schweren Schmerzen nicht regelhaft indizierten Anwendung von Opiaten der Stufe 2 des WHO-Stufenschemas ein Verzerrungspotential auf. Auch die mögliche Durchführung weiterer Maßnahmen mit Einfluss auf die Schmerz-Symptomatik, wie z.B. der Radionuklidtherapie, vermindert die Aussagekraft der Ergebnisse und schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein.

EQ-5D (Visuelle Analogskala)

In der PREVAIL-Studie wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens (European Quality of Life - 5 Dimensions) der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten erhoben.

Da die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen bei den nicht berücksichtigten Patienten zu den im Dossier dargestellten Auswertungszeitpunkten mehr als 15% betrug, sind keine validen Aussagen aus den Studienergebnissen ableitbar. Gleiches gilt auch für die Verwertbarkeit der Ergebnisse zu den weiteren Bestandteilen des EQ-5D in der Endpunktkategorie Lebensqualität.

Radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS)

Der ko-primäre Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben war definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem frühesten Nachweis einer radiografischen Progression nach den Kriterien von RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, Version 1.1) und den PCWG-Leitlinien (Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der

Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" beim rPFS nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes rPFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Ergebnisse zum Endpunkt rPFS werden lediglich ergänzend dargestellt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Für den Wechsel von der randomisierten Studienmedikation zu einer zytotoxischen Chemotherapie musste laut Studienprotokoll der PREVAIL-Studie eine radiografische Progression oder eine skelettbezogene Komplikation vorliegen. Skelettbezogene Komplikationen sind patientenrelevant, werden jedoch bereits über den entsprechenden Endpunkt direkt erhoben. Zur Relevanz der radiografischen Progression liegen innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen vor; die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt. Als Surrogatparameter für das Auftreten von Nebenwirkungen und die Verschlechterung der Lebensqualität ist der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ nicht validiert und somit nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Endpunkten in der Endpunktkategorie „Morbidität“ besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation. Es liegt somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Enzalutamid für diese Endpunktkategorie vor, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome gezeigt werden konnte. Unterstützt wird diese Einschätzung durch die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, die trotz der beschriebenen potentiellen Verzerrung eine Abschwächung krankheitsbedingter Schmerzen aufzeigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PREVAIL-Studie mit dem in der Indikation Prostatakarzinom validierten Fragebogen FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate) erhoben.

In der Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (erhoben mittels des FACT-P) herangezogen, da in dieser Auswertung die zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern (Median 16,6 Monate im Interventionsarm vs. 4,6 Monate im Vergleichsarm) adäquat berücksichtigt werden.

Hinsichtlich des Gesamtscores des FACT-P liegt für Enzalutamid ein statistisch signifikanter Vorteil vor (HR: 0,62 [95%-KI: 0,54; 0,72]; $p < 0,001$); die Patienten zeigten im Median im Enzalutamidarm erst 5,7 Monate später als im Vergleichsarm eine relevante Verschlechterung des Scores um mindestens 10 Punkte. Auch für alle 5 Subskalen des Fragebogens, inklusive der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala, zeigte sich eine signifikant spätere Verschlechterung um mindestens 3 Skalenpunkte bei Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität zeigt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse des FACT-P-Fragebogens, dass eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität unter Behandlung mit Enzalutamid signifikant später als unter der im Vergleichsarm durchgeführten Behandlung eintritt.

Nebenwirkungen

Für die Sicherheitsendpunkte schwere unerwünschte Ereignisse nach CTCAE-Grad ≥ 3 (HR: 0,66 [95%-KI: 0,57; 0,77]; $p < 0,001$), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (HR: 0,63 [95%-KI: 0,53; 0,76]; $p < 0,001$) und Abbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (HR: 0,35 [95%-KI: 0,28; 0,44]; $p < 0,001$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt, da in diesem Endpunkt auch nicht patientenrelevante Ereignisse erhoben wurden.

Den positiven Ergebnissen steht ein statistisch signifikanter Nachteil von Enzalutamid hinsichtlich der nicht schwerwiegenden Nebenwirkung „Hitzewallungen“ (HR: 2,29 [95%-KI: 1,73; 3,05]; $p < 0,001$) gegenüber.

In Abwägung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wird für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, da eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vorliegt.

Gesamtbewertung

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 handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Abschwächung schwerwiegender Symptome hinsichtlich skelettbezogener Komplikationen und krankheitsbedingter Schmerzen, eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen und zudem eine verzögerte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht wird.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und Lebensqualität und der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Enzalutamid jedoch keine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung der Erkrankung, keine erhebliche Verlängerung der Lebensdauer, keine langfristige Freiheit von schweren Symptomen und keine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt mit der PREVAIL-Studie nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig bewertet.

Die Voraussetzungen um aus nur einer Studie die Aussagesicherheit „Beleg“ abzuleiten, sind bei der PREVAIL-Studie jedoch nicht erfüllt. Insbesondere wurde die Konsistenz der Ergebnisse über die Studienzentren und geografischen Regionen hinweg nur für den Endpunkt Gesamtüberleben und nicht oder nicht ausreichend detailliert für die weiteren Endpunkte dargelegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG zugrunde.

Die hier genannten Spannen berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

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 Xtandi® (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Mai 2015):

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.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenangabe für Enzalutamid wird die entsprechend der Fachinformation für Xtandi® (Stand: Januar 2015) empfohlene Dosierung von einmal täglich 160 mg (4 x 40 mg) zugrunde gelegt. Die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung mit Enzalutamid bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Dies entspricht der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Daher wird sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Behandlung mit einem LHRH-Analogen angenommen

und auf die Darstellung der Kosten für die GnRH-Antagonisten verzichtet.

Als LHRH-Agonisten wurden folgende Wirkstoffe berücksichtigt: Leuprolin, Buserelin, Goserelin und Triptorelin. Da unterschiedliche Packungsgrößen und Dosierungen vorliegen wird für die Darstellung der Therapiekosten eine Spanne angegeben.

Bei der Berechnung der Therapiekosten für die maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen wurden Bicalutamid und Flutamid berücksichtigt. Für beide Wirkstoffe bestehen jeweils Festbeträge der Stufe I.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Abirateronacetat wird die entsprechend der Fachinformation für Zytiga® (Stand: November 2014) empfohlene Dosierung von einmal täglich 1000 mg (4 x 250 mg) zugrunde gelegt. Auch bei der Behandlung mit Abirateronacetat soll die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen während der Behandlung fortgeführt werden. Für die Begleitbehandlung mit Prednison oder Prednisolon wird die einmal tägliche Gabe von 10 mg zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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.

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und ein 10%-iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Prostatakarzinom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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 hat mit Schreiben vom 25. September 2013 eingegangen am 26. September 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. November 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 18. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 19. Dezember 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. Dezember 2014 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 Dossiers zum Wirkstoff Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Mai 2015 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 9. Juni 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 5. November 2013 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Februar 2015 | Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers |
| AG § 35a | 5. Mai 2015 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. Mai 2015 | Durchführung der mündlichen Anhörung |

| | | |
|--------------------------------|------------------------------|--|
| AG § 35a | 19. Mai 2015 2. Juni 2015 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stimmnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. Juni 2015 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 18. Juni 2015 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken