



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: nicht- metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom)

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi™) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

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 folgenden 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 23. Oktober 2018 hat Enzalutamid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Das neue Anwendungsgebiet wird 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. November 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enzalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 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 (IQWiG Nr. A18-80) sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi™) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendepression (ADT).

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 dagegensprechen.

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. Neben Enzalutamid sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat (Antiandrogene); Degarelix (GnRH-Antagonist); Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Estramustin (Zytostatikum).
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms können prinzipiell eine Strahlentherapie und eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine perkutane Strahlentherapie für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht in Frage kommt. Dies gilt gleichermaßen für die operative Therapie, weshalb die genannten nicht-medikamentösen Behandlungen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA für Arzneimittelanwendungen vor. Sämtliche Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Indikation „Prostatakarzinom“ beziehen sich auf andere Krankheitsstadien und bleiben daher ohne Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Als nicht-medikamentöse Behandlungen sind sowohl die Methode der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als auch die Methode der Protonentherapie beim Prostatakarzinom in der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch den G-BA. Beide Bewertungsverfahren sind derzeit ausgesetzt (Beschluss vom 17. Dezember 2009 / Beschluss vom 19. Juni 2008).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation sehr limitiert. Es wurden weder relevante Cochrane Reviews noch relevante systematische Reviews identifiziert. 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. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien überwiegend ein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der Androgenentzugstherapie empfohlen.

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation (z. B. mit Antiandrogenen) fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten für die vorliegende Therapiesituation. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz hat der G-BA zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie (ADT) wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie PROSPER für das vorliegende, neue Anwendungsgebiet von Enzalutamid heran. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie.

In die Studie wurden insgesamt 1401 Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1, entweder in den Enzalutamid-Arm oder den Studienarm mit beobachtendem Abwarten (Placebo) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag. Das Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms war über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit von \leq 10 Monaten definiert. Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt, zu einem Großteil aus Europa (49 %) und das Prostatakarzinom war im Median bereits etwa 7 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert. Bei den meisten Patienten wurde die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels einer Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten umgesetzt (87 %) und nur bei einem kleinen Teil (13 %) durch eine vorangegangene Orchiektomie.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Chemotherapie, der Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt.

Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Docetaxel (7,6 % bzw. 20 %) und Abirateronacetat (7,0 % bzw. 28 %).

Die Nachbeobachtung erfolgte für das Gesamtüberleben bis zum Tod und für die Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Behandlungsende. Für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte erfolgte die Nachbeobachtung bis 30 Tage nach Behandlungsende. Für Patienten, die noch keinen Krankheitsprogress hatten, wurden auch über 30 Tage nach Behandlungsende hinaus Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (alle 16 Wochen bis zum Tod) sofern sie an den Nachbeobachtungsvisiten teilnahmen.

Die derzeit noch laufende Studie begann im November 2013 und wird an 254 Zentren in insgesamt 32 Ländern durchgeführt. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben auf den Ergebnissen des a priori geplanten Datenschnitts vom 28. Juni 2017 für die Analyse zum Endpunkt MFS. Für den Endpunkt Gesamtüberleben auf den Ergebnissen der hierzu geplanten Interimsanalyse vom 31. Mai 2018. Eine weitere Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 31. Mai 2018 verstarben insgesamt 288 Patienten, 184 im Interventionsarm und 104 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 19,7 % bzw. 22,2 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR): 0,83; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,65; 1,06]; p-Wert 0,134).

Eine weitere Interimsanalyse sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus.

Morbidität

Metastasenfreies Überleben (MFS)

Der Endpunkt MFS war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiografischen Progression nach RECIST1.1-Kriterien zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiografischen Progression. Die Bewertung des Endpunkts MFS beinhaltete die radiografische Beurteilung von Knochenmetastasen und Weichteilmetastasen.

Das MFS war in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 21,9 Monate im Median verlängert (36,6 vs. 14,7 Monate im Median; HR: 0,29 [95%-KI: 0,24; 0,35]; $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt MFS handelt es sich in der vorliegenden Operationalisierung um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente Mortalität wurde in der Studie PROSPER über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Eine direkte Erfassung der Metastasierung der Erkrankung über eine von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik ist mittels der hier gewählten Operationalisierung nicht gegeben, eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit auch nicht möglich. Vor dem Hintergrund, dass bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Metastasierung häufig asymptomatisch bleibt, ist diesem Aspekt hohe Relevanz beizumessen. In dieser Hinsicht unterscheiden Leitlinien in ihren Empfehlungen durchweg zwischen symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Prostatakarzinompatienten, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.

Zudem kommt dem Auftreten von Metastasen in der vorliegenden Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms nicht jene unmittelbare prognostische Relevanz wie zum Beispiel in anderen onkologischen Indikationen zu, in denen eine Metastasierung den Übergang von einer zuvor potentiell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Enzalutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert,

wenngleich hinsichtlich der Patienten in der Studie, die vor einer Metastasierung verstorben sind, hierzu keine abschließende Aussage getroffen werden kann.

Inwieweit sich das unter Enzalutamid verlängerte metastasenfrie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – weitere Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus.

Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt „Metastasenfrees Überleben“ (MFS) in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.

Aus der darüber hinaus im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Argumentation hinsichtlich der Fragestellung, ob das MFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie PROSPER definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Todesereignisse herangezogen. Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war im Interventionsarm im Median um 4,1 Monate verlängert. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

Für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, die bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer konventionellen Androgendeprivation behandelt worden sind, kann die Verlängerung der Zeit bis zu einer erstmaligen Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen assoziiert ist, von Relevanz sein.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. In diesem Zusammenhang wird in den Leitlinienempfehlungen bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Differenzierung von symptomatischen und asymptomatischen respektive gering symptomatischen Patienten vorgenommen, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen. Daher ist insbesondere bei der Entwicklung von asymptomatischen Metastasen bzw. auf Grundlage eines Metastasennachweises in der Bildgebung nicht davon auszugehen, dass die Patienten im Anschluss an eine Androgendeprivation regelhaft mit einer zytotoxischen Chemotherapie weiter behandelt werden. Neben einer zytotoxischen Chemotherapie kommen in der metastasierten Behandlungssituation weitere etablierte Behandlungsoptionen in Betracht. Die diesbezüglich für die Interpretation der Studienergebnisse wesentlichen Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie liegen jedoch nicht vor bzw. sind in der Studie PROSPER nicht erhoben worden. Die Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Responderanalysen für die „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ um jeweils ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte vor. Mit seiner Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer für die genannten Operationalisierungen zusätzlich Auswertungen zu einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte ein. Zudem legte er in der Stellungnahme weitere Auswertungen zur „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“ um jeweils ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte und ≥ 12 Punkte jeweils mit und ohne Zensurierung des Ereignisses Tod vor.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

Die der Herleitung der Minimal Important Difference (MID) für die Responderanalysen zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Aufgrund der stark und zwischen den Studienarmen differenziell sinkenden Rücklaufquoten sowie einem bedeutsamen Anteil von Patienten, die in der Auswertung fehlen, unterliegen die Ergebnisse für die „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung“ und die „Zeit bis zur definitiven Verschlechterung“, einem hohen Verzerrungspotenzial.

Für die Nutzenbewertung werden daher nur die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen. Hierbei zeigen sich für beide Responsekriterien (≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte) statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten. Im Interventionsarm war die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands im Median um jeweils 3,6 Monate verlängert (MID ≥ 7 Punkte: 11,1 vs. 7,5 Monate im Median; HR: 0,83 [95%-KI: 0,71; 0,97]; $p = 0,019$ bzw. MID ≥ 10 Punkte: 14,6 vs. 11,0 Monate im Median; HR: 0,79 [95%-KI: 0,67; 0,93]; $p = 0,004$).

Schmerz: Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)

Schmerz wurde in der Studie PROSPER als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen des Item 3 („Stärkster Schmerz“), des Item 9a-g („Beeinträchtigung durch Schmerz“) und der Items 3 bis 6 („Mittlere Schmerzintensität“) vor. Für Item 3 darüber hinaus auch Responderanalysen zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ und zur „Zeit bis anhaltenden Verschlechterung“ jeweils um ≥ 2 Punkte. Es zeigen sich dabei in keiner Auswertung statistisch signifikante Unterschiede für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ und „Beeinträchtigung durch Schmerz“ zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Schmerzintensität“ werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden ergänzend dargestellt.

EORTC-QLQ-PR25

Die Symptomatik der Patienten wurde in der Studie PROSPER durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-PR-25 erhoben. Dieser Fragebogen ist gemäß den Autoren nur valide in Kombination mit einer Erhebung des Kernfragebogens EORTC QLQ-C30. Dieser wurde jedoch in der Studie nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung des QLQ-PR25 wird die inhaltliche Validität in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik damit als nicht gegeben angesehen. Dies gilt gleichermaßen für die beiden Funktionsskalen des QLQ-PR25. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zusammenfassend lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse zur Morbidität valide Schlussfolgerungen zu. Hierauf basierend kann lediglich für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der Skala EQ-5D VAS „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden, der jedoch vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufes beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des geringen Ausmaßes des Unterschiedes nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wird. Somit können insgesamt in der Kategorie Morbidität weder Vor- noch Nachteile für Enzalutamid festgestellt werden.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie PROSPER von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben.

Für den Gesamtscore wird aus den zuvor genannten Gründen ebenfalls die Responderanalyse zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ herangezogen, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-P Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie PROSPER haben ca. 87 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 77 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie PROSPER haben ca. 22 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 18 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie PROSPER haben ca. 30 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 23 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) erfahren, dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Therapieabbruch wegen UE

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bei Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs) und bei Harnwegsinfektionen (PT, UEs). Dabei zeigte sich für Harnwegsinfektionen ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gleason Score (p-Wert = 0,033). Für die Subgruppe der Patienten mit Gleason Score ≤ 7 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor, während sich für die Population mit Gleason Score ≥ 8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab. Demgegenüber sind statistisch signifikante Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bezüglich Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs), Fatigue (PT, schwere UEs), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) sowie Sturz (PT, UEs) festzustellen. Dabei zeigte sich für Sturz ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (p-Wert = 0,006). Für die Subgruppe der Patienten mit Alter < 75 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während für die Population mit Alter ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vorliegt.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC), liegen Ergebnisse aus der Studie PROSPER zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich auf Basis der vorliegenden Daten kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Eine weitere Interimsanalyse sowie der finale Datenschnitt zum Gesamtüberleben aus der derzeit laufenden Studie stehen noch aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Enzalutamid auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hierauf basierend können insgesamt weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid festgestellt werden. Hinsichtlich des Endpunkts „Metastasenfreies Überleben“ bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Ebenso erlauben die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Enzalutamid, insbesondere da wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie nicht vorliegen.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Enzalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch nicht als derart bedeutsam beurteilt werden, als dass sie einen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens rechtfertigen würden

In der Gesamtschau der Ergebnisse aus der Studie PROSPER stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung fest, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Enzalutamid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie PROSPER zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unreif. Weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer Interimsanalyse sowie die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus einer weiteren Interimsanalyse aus der Studie PROSPER in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2020 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2020 erwarteten Ergebnisse aus der Interimsanalyse nach 440 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PROSPER vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Enzalutamid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Enzalutamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Enzalutamid aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Enzalutamid:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie PROSPER vor, in der Enzalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten verglichen wurde. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Weitere Datenschnitte zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus der derzeit noch laufenden Studie aus.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid. Dabei bestehen hinsichtlich der Endpunkte „Metastasenfreies Überleben“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ und „Gesundheitszustand“ derart gravierende Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse, dass sie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden bzw. sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ebenso weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die jedoch nicht als derart bedeutsam beurteilt werden, als dass sie einen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens rechtfertigen würden. Im Ergebnis wird somit festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid nicht belegt ist.

Befristung des Beschlusses

Der Beschluss ist bis zum 15.05.2020 befristet. Die für vorliegende Bewertung aus der Studie PROSPER zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind unreif. Weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben stehen noch aus.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2020 erwarteten Interimsanalyse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie PROSPER vorgelegt werden.

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).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar, dennoch sind die hergeleiteten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt. Dies ist insbesondere darin begründet, dass der pharmazeutische Unternehmer zur Ermittlung der

Grundgesamtheit der Patienten mit Prostatakarzinom Daten zur 5-Jahres-Prävalenz heranzieht, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt. Aus der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Publikation ließe sich eine 10-Jahres-Prävalenz von Patienten mit Prostatakrebs entnehmen, die unter Berücksichtigung einer absoluten 10-Jahres-Überlebensrate von 59 % (57 bis 62 %) eine höhere Grundgesamtheit nahelegen würde.

Daneben ist im Verlauf der sich anschließenden Herleitung der Zielpopulation die Verwendung einiger Quellen zur Ermittlung von Anteilswerten teils mit weiteren Unsicherheiten verbunden, teils ist die Eignung einiger Quellen nicht abschließend bewertbar.

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: 28. Februar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_de.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 GnRH-Agonisten oder Antagonisten 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. April 2019).

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. 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 wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs größe	Kosten (Apothekena- bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	112 FTA	3.500,09 €	1,77 €	0,00 €	3.498,32 €
Buserelin 9,45 mg 3- Monatsimplant	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3- Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	555,41 €	1,77 €	30,14 €	523,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	555,41 €	1,77 €	30,14 €	523,50 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtablette, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 19. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 19. November 2018 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 27. Februar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 8. April 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. April 2019 übermittelt.

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 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	16. April 2019 30. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken