

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostata- karzinom (mHSPC))

Vom 20. August 2020

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 Apalutamid (Erleada®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	19
4. Verfahrensablauf	19

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 Apalutamid (Erleada®) wurde am 1. Februar 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 29. Januar 2020 hat Apalutamid (Erleada®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. Februar 2020, 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 Apalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juni 2020 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 Apalutamid 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 vorgetragene(n) 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 Apalutamid 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 Apalutamid (Erleada®) gemäß Fachinformation

Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) *oder*
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Abirateronacetat, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Docetaxel.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stellt eine Orchiektomie, neben der Anwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, eine Möglichkeit zur Umsetzung einer konventionellen Androgendeprivation (ADT) dar.

Weitere nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie als patientenindividuelle palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Abirateronacetat vor (Beschluss vom 7. Juni 2018).

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

Demnach sollte gemäß der S3-Leitlinie² Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1), hormonsensitiven Prostatakarzinom zusätzlich zur konventionellen ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateronacetat empfohlen werden. In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom mit Beschluss vom 7. Juni 2018 für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt.

Nur für diejenigen Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, wird eine alleinige konventionelle ADT, die entweder operativ mittels Orchiektomie oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erfolgen kann, empfohlen. Der G-BA geht für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten erwachsenen Patienten mit mHSPC analog den Leitlinienempfehlungen davon aus, dass für diese, hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand, eine Kombinationstherapie zusätzlich zur konventionellen ADT regelhaft infrage kommt und die Patienten Fernmetastasen (M1) aufweisen.

In der Gesamtschau wird daher die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

² Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Langversion 5.1. AWMF Registernummer 043-022OL.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

- „die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).“

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich einer optionalen Prednison- oder Prednisolon-Anwendung im Rahmen der Therapieoption zu Docetaxel wird der zwischenzeitlich erfolgten Zulassung von Docetaxel im Anwendungsgebiet Rechnung getragen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier als weitere Studie für einen indirekten Vergleich die Studie CHAARTED vorgelegt, welche das IQWiG nicht in der Dossierbewertung herangezogen hat, da aufgrund der fehlenden begleitenden Gabe von Prednison oder Prednisolon die Behandlung nicht der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach. Vor dem Hintergrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das IQWiG beauftragt, den Einfluss der Studie CHAARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten. Aus dem Addendum des IQWiG geht hervor, dass eine Einbeziehung der Studie CHAARTED keinen Einfluss auf die Dossierbewertung hat.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung, noch macht dies ihre erneute Durchführung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)) wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vorgelegt. Hierfür zieht er auf der Seite von Apalutamid in Kombination mit ADT die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) TITAN und auf der Seite von Docetaxel in Kombination mit ADT die RCT STAMPEDE, GETUG und CHAARTED heran, wobei ADT (+ Placebo) den Brückenkomparator darstellt.

Studie TITAN

Bei der Studie TITAN handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber einer Behandlung mit ADT und Placebo verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, wobei Metastasen in Form von mindestens

einer nachgewiesenen Knochenläsion vorliegen mussten. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen bis zu drei Monaten vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit bis zu 6 Zyklen Docetaxel war erlaubt.

Die Randomisierung der insgesamt 1052 eingeschlossenen Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 1:1, stratifiziert nach Gleason-Score (< 7 vs. ≥ 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt und konnten danach auf eine Folgetherapie wechseln. Zum vorliegenden Datenschnitt vom 23.11.2018 erhielten im Interventionsarm (Apalutamid + ADT) 16,6 % und im Vergleichsarm (Placebo + ADT) 36,1 % der Patienten bereits eine systemische Folgetherapie, überwiegend in Form einer Hormontherapie.

Co-primäre Endpunkte der Studie sind das Gesamtüberleben und das radiografische progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische lokale Progression (Harnröhren- oder Blausauslassobstruktion), Schmerz, Fatigue, skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch laufend. Nach der Interimsanalyse zum vorliegenden Datenschnitt wurde die Verblindung aufgehoben und ein Behandlungswechsel vom Vergleichsarm zu Apalutamid in Kombination mit ADT erlaubt.

Studie GETUG

Die Studie GETUG ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Docetaxel in Kombination mit ADT gegenüber ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom und einem ECOG-PS ≤ 2 oder Karnofsky Index ≥ 70 %, für die zudem ein radiologischer Nachweis von Fernmetastasen vorlag. Die Patienten durften nicht länger als zwei Monate vor Studieneinschluss mit der ADT begonnen haben.

Insgesamt wurden 385 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die Studie randomisiert. Im Interventionsarm der Studie wurde Docetaxel in Kombination mit ADT und Dexamethason als Begleitbehandlung über maximal 9 Zyklen eingesetzt. Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm konnte die ADT chirurgisch oder mittels GnRH-Agonisten (allein oder in Kombination mit nicht steroidalenden Antiandrogenen) bis zur Entwicklung einer Resistenz erfolgen.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren klinische bzw. biochemisches progressionsfreies Überleben (PFS), Morbidität, die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie UE.

Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Diese Anzahl der Therapiezyklen mit Docetaxel ist nicht zulassungskonform. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation soll Docetaxel bei Patienten mit mHSPC für maximal sechs Zyklen verabreicht werden.

Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie GETUG eingesetzte Therapie somit nicht hinreichend die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Die Studie GETUG wird daher nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Studie CHAARTED

Die Studie CHAARTED ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich einer Behandlung von Docetaxel in Kombination mit ADT gegenüber ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit pathologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer Diagnose des Prostatakarzinoms über einen erhöhten PSA-Spiegel (PSA: prostataspezifisches Antigen), radiologischer Evidenz für Fernmetastasen und einem ECOG-PS von ≤ 2 . Patienten, die eine ADT zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten, wurden eingeschlossen, wenn die Therapie maximal 120 Tage vor Randomisierung begonnen wurde und seitdem keine Anzeichen der Krankheitsprogression vorlagen.

Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert. Im Interventionsarm der Studie erfolgte die Behandlung mit Docetaxel gemäß dem deutschen Zulassungsstatus mit bis zu 6 Zyklen und einer Begleittherapie mit Dexamethason. In beiden Studienarmen konnte die ADT chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga bis zur Entwicklung von Resistenz erfolgen. Bei Nichtansprechen auf die Hormontherapie konnten die Patienten im Vergleichsarm zur Docetaxel-Therapie wechseln.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Progression, die Zeit bis zum kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Morbidität, sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE.

Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen, da eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon nicht vorgesehen war und demgemäß nicht den Vorgaben der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach.

Vor dem Hintergrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde das IQWiG damit beauftragt, den Einfluss der Studie CHAARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten unter der Annahme, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich gegeben ist.

Aus der Studie CHAARTED liegen für den adjustierten indirekten Vergleich potenziell geeignete Ergebnisse zur Mortalität und Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigt sich unter Berücksichtigung der Studie CHAARTED kein statistisch signifikanter Unterschied auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches zwischen Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT. Dies stimmt mit dem Ergebnis der Dossierbewertung überein.

Für den Endpunkt Lebensqualität liegen aus der Studie CHAARTED Daten vor, welche ebenso wie in der Studie TITAN mittels FACT-P erhoben worden sind. Jedoch wird das Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingestuft. Somit wäre für den Endpunkt eine Effektschätzung nicht ausreichend ergebnissicher, um in einem adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt werden zu können.

In Bezug auf die Kategorie Nebenwirkungen liegen aus der Studie CHAARTED keine Daten vor, welche für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Insgesamt hat ein Einschluss der Studie CHAARTED somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung.

Die Studie CHAARTED wird in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Studie STAMPEDE

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 Arme) beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit hormonsensitiven Prostatakarzinom und WHO-PS ≤ 2 eingeschlossen, deren Krankheitsbild einem der drei folgenden Kriterien entsprach:

- neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten,
- neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten,
- rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und / oder Operation vorbehandelt ist.

In die für die vorliegende Bewertung maßgeblichen Studienarme C (Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon; Interventionsarm) und A (ADT; Vergleichsarm) wurden insgesamt 1776 Patienten eingeschlossen, von denen 592 Patienten dem Interventionsarm und 1184 dem Vergleichsarm zugeteilt wurden.

Die Behandlung im Interventionsarm erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel über maximal 6 Zyklen, bzw. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes über einen Therapieabbruch. Die ADT konnte sowohl chirurgisch als auch medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Falls eine ADT zu Studienbeginn bereits durchgeführt wurde, musste diese seit mindestens 14 Tagen jedoch maximal 3 Monaten bestehen. Die Behandlung mit ADT in den relevanten Studienarmen wurde protokollgemäß für mindestens 2 Jahre bzw. bis zum Auftreten einer ersten radiologischen, klinischen oder biochemischen Progression fortgeführt.

Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische skelettbezogene Ereignisse, weitere Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Begonnen wurde die gegenwärtig noch laufende Studie STAMPEDE im Jahr 2005, wobei die Rekrutierung der Patienten für die einzelnen Studienarme über einen unterschiedlich langen Zeitraum erfolgte. Für den Interventionsarm wurden die Patienten zwischen Oktober 2005 und März 2013 rekrutiert. Für den vorliegenden Datenschnitt vom 13.07.2018 basiert die Auswertung für den Vergleichsarm ausschließlich auf Patienten, die in diesem Zeitraum rekrutiert wurden.

Zur relevanten Patientenpopulation der Studie STAMPEDE

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist gemäß der Zulassung von Apalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE ausgewertet, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt. Diese umfasst 362 Patienten im Interventionsarm und 724 Patienten im Vergleichsarm. Insgesamt umfasst diese Teilpopulation 61 % der eingeschlossenen Gesamtpopulation der Studienarme.

Der überwiegende Anteil der Patienten in dieser Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (Interventionsarm: 74,6 % bzw. Vergleichsarm 72 %). Für die übrigen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben.

Insgesamt wird diese Teilpopulation der Studie STAMPEDE jedoch als hinreichende Abbildung der Zielpopulation erachtet.

Zur Ähnlichkeit der Studien TITAN und STAMPEDE im indirekten Vergleich

Zwischen den für den vorliegenden indirekten Vergleich herangezogenen Studien ergeben sich Unterschiede in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien. So begann die Rekrutierung der Studienteilnehmer der Studie STAMPEDE bereits im Oktober 2005 (Studie TITAN 2015), wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateron als Folgetherapien verfügbar wurden.

Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie TITAN gegenüber der Studie STAMPEDE erlaubte Vorbehandlung der Patienten mit Docetaxel, die auf 11 % der Patienten der Studie TITAN zutrifft.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators liegen insofern Unterschiede vor, als dass in der Studie TITAN die Patienten ihre Behandlung mit ADT bzw. GnRH-Agonisten bereits vor der Randomisierung begonnen haben mussten. In der Studie STAMPEDE wurde die ADT nach der Randomisierung begonnen.

Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie TITAN um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist.

Trotz der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE wird insgesamt jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss.

Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher auf Basis der Studien TITAN und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie TITAN mit Apalutamid in Kombination mit ADT, die Vergleichsseite bildet die relevante Teilpopulation der Studie STAMPEDE mit Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Als Brückenkomparator fungiert ADT bzw. Placebo + ADT.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 23.11.2018 verstarben in der Studie TITAN 83 Patienten (ca. 16 %) im Interventionsarm und 117 Patienten im Vergleichsarm (ca. 22 %). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Studienarmen der TITAN noch nicht erreicht.

In der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE verstarben bis zum Datenschnitt vom 13.07.2018 225 Patienten (ca. 62 %) im Interventionsarm und 494 Patienten (ca. 68 %) im Vergleichsarm. Die medianen Überlebenszeiten betragen 59,1 Monate bzw. 43,1 Monate.

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

Zum radiologischen progressionsfreien Überleben (rPFS) als Surrogat für das Gesamtüberleben

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden zudem Analysen zur Validierung des Endpunktes rPFS als Surrogat für das Gesamtüberleben im Dossier vorgelegt. Dafür berechnet der pharmazeutische Unternehmer zunächst zwei Surrogate-Threshold-Effect (STE)-Grenzwerte basierend auf einem Studienpool von 16 bzw. 15 RCT. Dabei liegt jedoch für keinen der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche (TITAN vs. STAMPEDE, TITAN vs. GETUG, CHAARTED und TITAN vs. GETUG, CHAARTED, STAMPEDE) das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall für das rPFS vollständig unterhalb der berechneten STE-Grenzwerte. Aus den vorgelegten Analysen

ergibt sich daher kein ausreichender Nachweis dafür, dass das rPFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Morbidität

Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis

In den Vergleichsarmen der beiden Studien liegen zu allen Zeitpunkten deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit skelettbezogenem Ereignis vor. So zeigt sich beispielsweise bei Betrachtung des Zeitpunkts 24 Monate für den Vergleichsarm der Studie TITAN bei ca. 15 % der Patienten und für den Vergleichsarm der Studie STAMPEDE bei ca. 38 % der Patienten ein skelettbezogenes Ereignis. Zwar war in beiden Studien eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine umfassenden Angaben zur Anzahl der Patienten mit entsprechender Prophylaxe und zu den für die Prophylaxe eingesetzten Wirkstoffen vor.

Insgesamt wird daher nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen, sodass im Ergebnis für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen.

Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Morbidität ist somit nicht belegt.

Lebensqualität

In der Studie TITAN wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des Messinstruments FACT-P erhoben. In der Studie STAMPEDE erfolgte die Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30. Aufgrund der in den Studien verwendeten unterschiedlichen Messinstrumente ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Lebensqualität ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu jeder Patient in den Interventions- und Vergleichsarmen der Studien TITAN und STAMPEDE hat ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die jeweiligen Studienergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Zur Beobachtung und Verzerrung der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie TITAN wurden SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet. Im Verlauf der Studie brachen im Interventionsarm 34 % der Patienten und im Vergleichsarm 54 % der Patienten die Therapie ab. Hieraus ergibt sich für die Ergebnisse zu beiden Endpunkten in der Studie TITAN aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie STAMPEDE liegen für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen vor. Patienten im Interventionsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Therapieende mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen zu 21 Tagen) nachbeobachtet, ungeachtet der weiter fortlaufenden ADT. Die Patienten im Vergleichsarm der Studie STAMPEDE wurden bis zu 30 Tage nach Abschluss der ADT, mindestens 2 Jahre nachbeobachtet. Die Beobachtungsdauer für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist im Interventionsarm der Studie STAMPEDE mit maximal 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung somit wesentlich kürzer als im Vergleichsarm. Weiterhin ist hinsichtlich potentieller Verzerrungen dieser

Endpunkte zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie STAMPEDE im Gegensatz zur Studie TITAN um eine unverblindete Studie handelt. Für die beiden Endpunkte wird in der Studie STAMPEDE zwar von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen, jedoch nur von einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung für den Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung.

Zu den Ergebnissen des adjustierten indirekten Vergleichs für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon mit einer Effektschätzung von HR: 0,10; 95 %-KI: 0,06; 0,17. Angesichts der Größe dieses Effekts wird nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Im Gegensatz dazu wird die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter Berücksichtigung der zuvor genannten Unsicherheiten als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen liegen ausschließlich für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs Daten aus der Studie TITAN vor. Die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches ist somit nicht möglich.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Ergebnisse vor. Diese zeigen zwar einen für Apalutamid in Kombination mit ADT vorteilhaften Effekt, dieser lässt sich aufgrund der Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen aus dem adjustierten indirekten Vergleich nicht vor. Unter Berücksichtigung aller genannten Unsicherheiten kann somit insgesamt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher der Studien TITAN (Apalutamid + ADT vs. ADT) und STAMPEDE (Docetaxel + ADT + Prednisolon). Apalutamid in Kombination mit ADT wurde über den Brückenkomparator ADT mit Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon. Ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT in der Kategorie Mortalität ist somit nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird für den Endpunkt Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen, sodass im Ergebnis keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vorliegen.

Ebenso liegen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche Instrumente zur Datenerhebung eingesetzt wurden.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich lediglich für den Endpunkt SUE Aussagen treffen. Hierbei zeigt sich zwar ein Effekt zugunsten von Apalutamid in Kombination mit ADT, dieser lässt sich jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können für den Endpunkt SUE nicht getroffen werden. Weitere Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, Symptomatik oder Lebensqualität, die für die Interpretation dieses Effekts herangezogen werden könnten oder ihn stützen würden, liegen nicht vor. Ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT kann somit in der Kategorie Nebenwirkungen nicht mit der erforderlichen Sicherheit abgeleitet werden.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Apalutamid in Kombination mit ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)) nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde:

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

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon.

In der Endpunktkategorie Morbidität sowie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich lediglich für den Endpunkt schwerwiegende UE ein Vorteil für Apalutamid in Kombination mit ADT, der es jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit erlaubt bezüglich der Nebenwirkungen insgesamt einen Zusatznutzen abzuleiten.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Apalutamid in Kombination mit ADT (für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)) nicht belegt.

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 dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich hierbei um eine Unterschätzung handelt. Der pharmazeutische Unternehmer summiert in seiner Herleitung den Anteilswert von neu diagnostizierten Patienten mit Fernmetastasen mit dem Anteilswert von Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden sowie Fernmetastasen im Betrachtungsjahr neu entwickeln und gleichzeitig nicht kastrationsresistent sind. Hierdurch bleiben Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen eine ADT entwickelt haben und für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen, unberücksichtigt. Weiterhin stützen sich die Angaben zur Ermittlung des letztgenannten Anteilswertes auf Daten, bei denen die Beurteilung der Metastasierung nur 6 Wochen nach Beginn der ADT erfolgte. Dadurch werden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickelten.

Diese Angaben beinhalten keine Einschränkungen hinsichtlich des Allgemeinzustandes (nach ECOG / WHO bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) und umfassen auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand.

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 Erleada[®] (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ADT				
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
Orchiektomie	einmalig	1	3,8 Tage mittlere Verweildauer	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ADT				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Orchiektomie	einmalig	1	3,8 Tage mittlere Verweildauer	-
in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednis(ol)on				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
ggf. Prednis(ol)on	2 x täglich	252	1	126
in Kombination mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednis(ol)on				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Prednis(ol)on	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365	1460 x 60 mg
ADT					
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
Orchiektomie	einmaliger Eingriff				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ADT					
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
Orchiektomie	einmaliger Eingriff				
in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednis(ol)on					
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	153 mg	1 x 160 mg	6	6 x 160 mg
ggf. Prednis(ol)on	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126	252 x 5 mg
in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on					
Abirateronacetat	1.000 mg	1.000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 mg
Prednis(ol)on	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 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	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	112 FTA	4.039,40 €	1,77 €	233,38 €	3.804,25 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Orchiektomie	-	-	-	-	Kosten ⁴ : 3.293,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	987,74 €	1,77 €	55,49 €	930,48 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Orchiektomie	-	-	-	-	Kosten ⁴ : 3.293,26 €
Abirateronacetat	56 FTA	3.429,77 €	1,77 €	0,00 €	3.428,00 €
Docetaxel ⁵	1 IFK	1.362,13 €	1,77 €	175,44 €	1.184,92 €
Prednison ⁶	100 TAB	16,05 €	1,77 €	0,43 €	13,85 €
Prednisolon ⁶	100 TAB	14,78 €	1,77 €	0,33 €	12,68 €

⁴ DRG M04B Basisentgelt; Stand: Juli 2020 (Quelle: <https://www.drg-research-group.de/index.php>)

⁵ Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten, IFK = Infusionslösungskonzentrat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tabax: 1. August 2020

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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 11. Ergänzungsvereinbarung vom 1. März 2020 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 27. Januar 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 24. Februar 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Apalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Februar 2020 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 Apalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Mai 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juni 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 28. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 6. August 2020 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 11. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	1. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Juli 2020 21. Juli 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. August 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken