

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 Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrations- resistentes Prostatakarzinom)

Vom 15. Oktober 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 Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
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	16
4.	Verfahrensablauf	16

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Darolutamid ist der 1. Mai 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. April 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. August 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 Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Darolutamid 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 Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Apalutamid, Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Enzalutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin sowie Estramustin (Zytostatikum).

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

- 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. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Apalutamid: Beschluss vom 1. Oktober 2020
 - Enzalutamid: Beschluss vom 16. Mai 2019 (befristet bis 15. Mai 2020, derzeit Neubewertung nach Fristablauf)

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 ADT empfohlen.

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die Wirkstoffe Apalutamid und Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet. In der Neubewertung nach Fristablauf zu Apalutamid konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020). Hinsichtlich dieses erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahrens wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. In der Nutzenbewertung zu Enzalutamid konnte kein Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 16. Mai 2019). Der Beschluss zu Enzalutamid war bis zum 15. Mai 2020 befristet. Gleichzeitig zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird daher eine Neubewertung nach Fristablauf für den Wirkstoff Enzalutamid durchgeführt. Aus diesen Gründen werden Apalutamid und Enzalutamid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien für die vorliegende Bewertung festgelegt.

Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. 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 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 Darolutamid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung von Darolutamid liegen Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ARAMIS zugrunde. Es handelt sich um eine noch laufende, internationale, multizentrische Studie, die in 36 Ländern und 409 Studienzentren durchgeführt wird.

Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. Das Vorliegen eines hohen Risikos für die Entwicklung von Metastasen war definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Zusätzlich musste ein PSA-Wert ≥ 2 ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen.

Insgesamt wurden in die Studie 1509 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 2:1 in den Darolutamid-Arm (N = 955) oder Placebo-Arm (N = 554) randomisiert wurden. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem Gonatropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine bilaterale Orchiektomie vorlag. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach knochenprotektiven Substanzen (ja / nein) und der PSADT (≤ 6 Monate / > 6 Monate).

Basierend auf dem in der Studie durchgeführten Untersuchungsregime wird der Vergleich mit Placebo + ADT als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

Die Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein medianes Alter von 74 Jahren auf, stammten zu einem überwiegenden Großteil aus Europa (ca. 64 %) und die Erstdiagnose für das Prostatakarzinom erfolgte im Median bereits etwa sieben Jahre vor Randomisierung in die Studie.

Primärer Endpunkt der Studie ist das metastasenfremie Überleben (MFS). Weiterhin werden u.a. das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu unerwünschte Ereignissen erhoben.

Die Patienten werden bis zur dokumentierten radiographischen Progression, dem Auftreten inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung behandelt.

Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gibt es in der Studie keine Einschränkungen. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts erhielten 10,5 % der Patienten im Darolutamid-Arm und 23,5 % der Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Abirateronacetat, Docetaxel und Enzalutamid.

Patienten aus beiden Studienarmen konnten nach Entblindung der Studie optional unverblindet mit Darolutamid + ADT weiter behandelt werden. Zum Zeitpunkt der Entblindung befanden sich im Kontrollarm noch 200 Patienten unter Behandlung. Von diesen wechselten

170 Patienten (insgesamt 30,7 % der in den Kontrollarm randomisierten Patienten) auf eine Behandlung mit Darolutamid + ADT.

In der Studie gab es einen hohen Anteil an Patienten, die die Therapie abgebrochen haben. Darüber hinaus brachen deutlich mehr Patienten im Kontroll-Arm als im Interventionsarm die Therapie ab. Neben einer bestätigten Metastasierung erfolgten Therapieabbrüche insbesondere nach Ermessen des Prüfarztes oder aus persönlichen Gründen.

Die Nachbeobachtung erfolgt für das Gesamtüberleben und der Morbiditätsendpunkte (ausgenommen für den Gesundheitszustand) bis zum Tod oder Studienende. Für den Gesundheitszustand und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (ausgenommen der prostatakarzinomspezifische Subskala [PCS] des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]) erfolgte die Nachbeobachtung für alle Patienten bis zum Ende der doppelblinden Behandlung. Darüber hinaus werden Patienten des Interventionsarm, die in der unverblindeten Behandlungsphase Darolutamid + ADT fortführen, bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Für die PCS des FACT-P werden Patienten bis zum Tod oder Studienende nachbeobachtet. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte die Nachbeobachtung für alle Patienten bis zum Ende der doppelblinden Behandlung. Patienten, die im Anschluss an die unverblindete Behandlungsphase Darolutamid + ADT erhalten, werden bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Patienten, die vor bestätigter Metastasierung die Therapie mit der Studienmedikation abbrechen und mit einer gemäß Studienplanung verbotenen Folgetherapie behandelt werden (u. a. Immuntherapien, zytotoxische Chemotherapien sowie weitere systemische antineoplastische Therapien), werden für alle Endpunkte, ausgenommen dem Gesamtüberleben, nicht nachbeobachtet.

Für die Studie liegen zwei Datenschnitte vor: Bei dem ersten Datenschnitt vom 3. September 2018 handelt es sich um die *a priori* geplante primäre Auswertung zum Ende der doppelblinden Phase. Der spätere Datenschnitt vom 15. November 2019 stellt für alle Endpunkte die finale Analyse nach dem Auftreten von 240 Todesfällen dar. Für die Nutzenbewertung wird für alle Endpunkte der erste Datenschnitt vom 3. September 2018 herangezogen. Darüber hinaus werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des späteren Datenschnitts vom 15. November 2019 herangezogen. Für die weiteren Endpunkte sind die Ergebnisse dieses späteren Datenschnittes insbesondere aufgrund der oben beschriebenen systematischen Verkürzung der Beobachtungsdauer (Patienten, die die Behandlung mit der Studienmedikation vor bestätigter Metastasierung beenden und eine gemäß Studienplanung verbotene Folgetherapie erhalten) sowie der unsystematischen Nachbeobachtung nach Ende der doppelblinden Behandlung nicht verwertbar. Weiterhin liegen nicht für alle herangezogenen Endpunkte Auswertungen für diesen Datenschnitt vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich sowohl zum ersten als auch zum zweiten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Darolutamid. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Gleichwohl Darolutamid zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt, wird das Ausmaß des Effektes von Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung

bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.

Morbidität

Metastasenfreies Überleben (MFS)

Der Endpunkt MFS war in der Studie ARAMIS definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer nach RECIST1.1-Kriterien bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase oder bis zum Tod.

Das MFS ist im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant verlängert.

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

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) 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 potenziell kurativen zu einer ausschließlich palliativen Behandlungssituation bedeuten kann. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt MFS weisen darauf hin, dass Darolutamid die Metastasierung verzögert jedoch nicht verhindert.

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

Symptomatische skelettale Ereignisse

Der in der Studie ARAMIS erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ist operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation der folgenden Komponenten:

- externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome
- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen
- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse in der vorliegenden Operationalisierung wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Für die einzelnen Komponenten des Endpunktes

liegen Auswertungen vor, die nur das erste Ergebnis innerhalb des kombinierten Endpunkts erfassen. Daher ist eine Aussage zu statistischen Unterschieden in den Einzelkomponenten nicht sinnvoll interpretierbar.

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Der in der Studie ARAMIS erhobene Endpunkt ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens. Ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren war definiert als jegliches Verfahren, welches zur Linderung von Symptomen und Anzeichen sowie der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression vorgenommen wird (u. a. Blasenkatheterisierung, Nephrostomie, Orchiektomie, Prostataektomie, Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff Exzision/Resektion, transurethrale Resektion der Harnblase, transurethrale Resektion der Prostata).

Für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Im Darolutamid-Arm wie auch im Placebo-Arm wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht.

Schmerz (BPI-SF, Beginn einer Opioidtherapie)

Schmerz wurde in der Studie ARAMIS als patientenberichteter Endpunkt über den Brief Pain Inventory – Short form (BPI-SF)-Fragebogen erhoben.

Schmerzprogression

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für die Schmerzprogression Ereigniszeitanalysen vor, operationalisiert als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Item 3 des BPI-SF („stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“) um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn oder dem Beginn einer Therapie mit kurz- oder langwirkenden Opioiden. In der Studie ARAMIS wurde der Durchschnitt des BPI-SF Item 3 der letzten 7 Tage vor der Visite, die alle 16 Wochen stattfinden, ermittelt. Damit erfolgen die Erhebungen des BPI-SF in einem langen zeitlichen Abstand. Der Beginn einer Opioidtherapie wird dagegen über die Begleitmedikation kontinuierlich in der Studie erfasst. Mit der kontinuierlichen Erfassung der Opioidtherapie können somit Ereignisse erfasst werden, die über den BPI-SF durch den langen zeitlichen Abstand der Erhebungen nicht erfasst werden. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Schmerzprogression“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten, nicht-präspezifizierten Auswertungen zum BPI-SF Item 3 (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte), ohne Berücksichtigung des Beginns einer Opioidtherapie, werden nur ergänzend dargestellt.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Für die Beeinträchtigung des Schmerzes werden für die Bewertung der BPI-SF die Items 9a-g herangezogen. Insgesamt zeigt sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch Schmerz“ auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit seiner Stellungnahme die standardisierte Mittelwertsdifferenz in Form von Hedges'g vor. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertsdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Schmerzintensität

Weiterhin liegen für die Schmerzintensität Auswertungen des BPI-SF zu den Items 3-6 vor. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden daher nur ergänzend dargestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung und Verbesserung um ≥ 7 und ≥ 10 Punkte vor. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten in den beiden Behandlungsarmen (11 % im Interventionsarm und 24 % im Kontrollarm) in Kombination mit den geringen Erhebungszeitpunkten (Woche 16 und individuelles Behandlungsende) sind diese Auswertungen nicht verwertbar.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur mittleren Änderung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Auswertungen zur mittleren Änderung zu Woche 16 herangezogen, die auf ausreichend hohen Rücklaufquoten beruhen (91 % im Interventionsarm und 88 % im Kontrollarm). Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenz zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid. Zur Beurteilung der Relevanz des Ergebnisses wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

EORTC QLQ-PR25

Die krankheitsspezifische Symptomatik der Patienten wurde in der Studie ARAMIS durch die insgesamt vier Symptomskalen des prostatakrebspezifischen Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25 (EORTC QLQ-PR25) erhoben. Dieser Fragebogen ist 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 EORTC 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 EORTC QLQ-PR25. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse, prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Darolutamid. Auf Basis der vorliegenden Daten werden diese Effekte insgesamt als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ARAMIS von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben. Der FACT-P-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G) sowie einer prostatakarzinomspezifischen Subskala (PCS) zusammen. Der FACT-G-Fragebogen besteht wiederum aus den vier Subskalen körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore des FACT-P-Fragebogens ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores von ≥ 10 Punkte herangezogen. Verwertbare Daten mit ausreichend hohen Rücklaufquoten liegen

ausschließlich zu Woche 16 vor. Zu Woche 16 zeigt sich im FACT-P Gesamtscore zwischen den Behandlungsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid.

Insgesamt zeigt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine relevante Verbesserung für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Spezifische UE

Bei den spezifischen UE steht ein Vorteil in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)“ einem Nachteil in dem Endpunkt „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)“ gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vor- noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Unterschiede. Hierbei liegt für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Darolutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie ARAMIS vor.

In der noch laufenden Studie wird Darolutamid gegenüber Placebo verglichen. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie (ADT) durch- bzw. fortgeführt, sofern keine bilaterale Orchiectomie vorlag. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungsregimen wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

Die in der Endpunktkategorie Mortalität erzielte Verbesserung durch Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe, Verbesserung bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse wie auch prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) patientenrelevante Vorteile durch eine Behandlung mit Darolutamid. Die Effekte werden auf Basis der vorliegenden Daten der Endpunktkategorie Morbidität als eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen

invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.

Zudem liegen für die vorliegende Bewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die von den Patienten berichtet und mittels des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens FACT-P erhoben wurden. Diese zeigen eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Darolutamid im Vergleich zu abwartenden Vorgehen weder ein Vor- noch ein Nachteil festgestellt werden. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen liegen statistisch signifikante Unterschiede vor. Hierbei liegt für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Dem stehen keine Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Darolutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie ARAMIS. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich aufgrund der Rücklaufquoten auf einen kurzen Beobachtungszeitraum (Auswertungen zu Woche 16) und sind daher in ihrer Aussagekraft limitiert.

Die beschriebenen Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Nubeqa mit dem Wirkstoff Darolutamid.

Darolutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) bestimmt.

In der randomisierten, doppelblinden Studie ARAMIS wurden die Patienten entweder in den Darolutamid- oder in den Placebo-Arm randomisiert. In beiden Armen wurde zusätzlich eine

Androgendeprivationstherapie beibehalten, sofern keine bilaterale Orchiektomie vorlag. Die in der Studie ARAMIS durchgeführten Untersuchungsregime werden als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Die durch Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen erzielte Verbesserung im Gesamtüberleben wird, unter Berücksichtigung der verbleibenden Lebenserwartung der Patienten in der vorliegenden Therapiesituation, als eine relevante, jedoch nicht mehr als eine geringe Verbesserung bewertet. Zudem basieren die Ergebnisse in beiden Studienarmen auf geringen Ereignisraten.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte symptomatische skelettale Ereignisse wie auch prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression (gemessen anhand des BPI-SF Item 3 und Beginn einer Opioidtherapie) patientenrelevante Vorteile durch eine Behandlung mit Darolutamid. Die Effekte werden auf Basis der vorliegenden Daten der Endpunktkategorie Morbidität als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Der Abschwächung schwerwiegender Symptome sowie der Vermeidung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren wird eine relevante Bedeutung in der vorliegenden Therapiesituation beigemessen.

Zudem liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die von den Patienten berichtet und mittels des prostatakarzinomspezifischen Fragebogens FACT-P erhoben wurden. Diese zeigen eine relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Bei den Nebenwirkungen lässt sich für Darolutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen zeigt sich für einen Endpunkt ein Vorteil und bei einem anderen Endpunkt ein Nachteil für Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen.

Insgesamt zeigen sich übergreifend in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausschließlich Vorteile von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Dem stehen keine Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Insgesamt liegt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten festgestellt.

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).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen basieren auf den Beschlüssen zu Apalutamid vom 1. August 2019 und Enzalutamid vom 16. Mai 2019 im gegenständlichen Anwendungsgebiet. Diese sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt, da sich die Herleitung der Patientenzahlen auf Daten zur 5-Jahres-Prävalenz stützt, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus dem Beschluss zu Apalutamid vom 1. Oktober 2020 zu Grunde gelegt.

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 Nubeqa® (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. August 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darolutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene 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 Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon 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. September 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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darolutamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x im Monat	12	1	12
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Buserilin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365	1460 x 300 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ADT					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Buserilin	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
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ADT					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Buserilin	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
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 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					
Darolutamid 300 mg	112 FTA	4.703,71 €	1,77 €	272,30 €	4.429,64 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €
Buserilin 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 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	712,09 €	1,77 €	86,93 €	623,39 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Buserilin 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 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	920,37 €	1,77 €	51,66 €	866,94 €

Stand Lauer-Taxe: 15. September 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.

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 22. Oktober 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. April 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darolutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 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 Darolutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. August 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2020 statt.

Mit Schreiben vom 8. September 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. September 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 6. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. September 2020 29. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken