

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 Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom)

Vom 5. November 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 Enzalutamid (Xtandi) 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	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi) erstmalig am 19. November 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 16. Mai 2019 wurde eine Befristung bis zum 15. Mai 2020 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Xtandi am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 14. Mai 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. 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 Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Enzalutamid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Enzalutamid (Xtandi) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- 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, Darolutamid, Flutamid, Cyproteronacetat,

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

Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin sowie Estramustin (Zytostatikum).

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms können prinzipiell eine Strahlentherapie und eine operative Behandlung in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eine perkutane Strahlentherapie für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht in Frage kommt. Dies gilt gleichermaßen für die operative Therapie, weshalb die genannten nicht-medikamentösen Behandlungen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Apalutamid (Beschluss vom 1. Oktober 2020)
- Darolutamid (Beschluss vom 15. Oktober 2020).

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 Darolutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet.

Für Apalutamid konnte in der Neubewertung nach Fristablauf ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT festgestellt werden (Beschluss vom 1. Oktober 2020).

Darolutamid steht seit März 2020 im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet zur Verfügung. In der Nutzenbewertung zu Darolutamid konnte mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Bei Darolutamid handelt es sich somit um eine neue Behandlungsoption, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Hinsichtlich dieser erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid wie folgt bewertet:

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses vom 16. Mai 2019 legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der Studie PROSPER mit Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 vor. Dieser insgesamt dritte Datenschnitt der Studie erfolgte als geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ungefähr 440 Todesfällen.

Bei der Studie PROSPER handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden insgesamt 1401 Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1, entweder in den Enzalutamid-Arm (Interventionsarm) oder dem Placebo-Arm (Vergleichsarm) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiectomie vorlag. Aufgrund der in der Studie PROSPER durchgeführten Untersuchungsregime wird der Placebo-Vergleich als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT angesehen.

Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt, zu einem Großteil aus Europa (49 %) und das Prostatakarzinom war im Median bereits etwa 7 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert. Bei den meisten Patienten wurde die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels einer Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten umgesetzt (87 %) und nur bei einem kleinen Teil (13 %) durch eine vorangegangene Orchiectomie.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), daneben wurden u.a. das Gesamtüberleben und Endpunkte der Kategorien Morbidität (Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Die Patienten wurden bis zur radiografischen Krankheitsprogression (definiert als Metastasierung von Knochen und / oder Weichteilgewebe), Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, der Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt.

Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Docetaxel (Interventionsarm vs. Vergleichsarm: 20,2 % vs. 30,8 %) und Abirateronacetat (Interventionsarm vs. Vergleichsarm: 16,3 % vs. 38,3 %).

Die Nachbeobachtung erfolgte für das Gesamtüberleben bis zum Tod und für die Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Behandlungsende. Für die Morbiditäts- und

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

Die Studie PROSPER begann im November 2013 und wurde nach Angaben in Modul 4 A zum a priori geplanten dritten Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 beendet. Weitere a priori geplante Datenschnitte aus der Studie PROSPER liegen vom 28. Juni 2017 (Analyse zum Endpunkt MFS) und 31. Mai 2018 (Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben) vor.

Im Nachgang des ersten Datenschnitts wurde die Studie PROSPER am 8. September 2017 entblindet und mit Amendment zum Studienprotokoll vom 26. Januar 2018 eine unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (Open-Label-Periode) eingeführt, in der die Patienten des Vergleichsarms nach Ermessen des Prüfarztes Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT erhalten konnten. Insgesamt wechselten 87 Patienten (18,6 %) des Vergleichsarms nach dem ersten Datenschnitt zu einer Behandlung mit Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT (Cross-Over-Gruppe). In der Enzalutamid-Extensionsphase erfolgte die Behandlung mit Enzalutamid und ADT bis zur radiografischen Krankheitsprogression bzw. darüber hinaus, falls nach Meinung des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand. Erhoben wurden der Überlebensstatus, die Initiierung neuer Behandlungen für das Prostatakarzinom, UEs und Begleitmedikationen. Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte wurden nicht weiter erhoben.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Die Vorlage der Ergebnisse aus der geplanten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach ca. 440 Todesfällen (3. Datenschnitt) zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, wurde im Rahmen der Befristung des Erstbeschlusses beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer leitet den Zusatznutzen für Enzalutamid in seinem Dossier ausschließlich anhand der Ergebnisse des 3. Datenschnitts, basierend auf den Endpunkten zum Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. einer zytotoxischen Chemotherapie und unerwünschten Ereignissen, ab. Eine Darstellung der übrigen patientenrelevanten, insbesondere der patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, wurde im Dossier nicht vorgenommen. Nach Aussage des pharmazeutischen Unternehmers in der mündlichen Anhörung wurden die patientenberichteten Endpunkte mit Inkrafttreten der Open-Label-Periode nicht weiter erhoben. Für die vorliegende Bewertung kann jedoch, trotz fehlender Darstellung in Modul 4 A, für die mittels BPI-SF, EQ-5D VAS und FACT-P erhobenen Endpunkte auf die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 28. Juni 2017 zurückgegriffen werden, die bereits der Erstbewertung zugrunde lagen. Da zu diesem Datenschnitt bereits bei einem großen Anteil der Studienpopulation ein Ereignis aufgetreten ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse zu einem späteren Auswertzeitpunkt der Studie PROSPER relevant von denen des 1. Datenschnitts abweichen würden. Gleiches gilt für den Endpunkt Metastasenfreies Überleben (MFS). Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie und die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 15. Oktober 2019 dargestellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Enzalutamid. Die mediane Überlebenszeit beträgt im Interventionsarm 67,0 Monate und im Vergleichsarm 56,3 Monate, was einer medianen Verlängerung um 10,7 Monate entspricht.

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

Morbidität

Metastasenfreies Überleben (MFS)

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

Das MFS war im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm statistisch signifikant um 21,9 Monate im Median verlängert.

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

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

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

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

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.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der Todesereignisse herangezogen. Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war im Interventionsarm im Median um 16,7 Monate verlängert. Der Unterschied ist statistisch signifikant.

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

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

Das IQWiG zieht in der Dossierbewertung die Auswertung zur mittleren Veränderung heran. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

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

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten

Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Analog der Erstbewertung werden daher die Daten zur „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ um jeweils ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte herangezogen. Hierbei zeigen sich für beide Responsekriterien (≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte) statistisch signifikante Vorteile für Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen. Im Interventionsarm war die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands im Median um jeweils 3,6 Monate verlängert.

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

Schmerz wurde in der Studie PROSPER als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen erhoben. Für die Endpunkte Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a – g), des Item 9a-g zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Mittlere Schmerzintensität“ werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Sie werden ergänzend dargestellt.

Fazit zur Morbidität

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

Lebensqualität

FACT-P

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

Es zeigt sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie PROSPER haben ca. 94 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 82 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt 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 stehen einem Vorteil in dem Endpunkt „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)“ Nachteile in den Endpunkten „psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“, „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)“ und „Hypertonie (SMQ, schwere UEs)“ gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil feststellen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE Unterschiede. Hierbei liegen ein Vorteil und mehrere Nachteile für Enzalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen vor.

Gesamtbewertung

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

In der Studie wurde Enzalutamid gegenüber Placebo verglichen. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie (ADT) durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiectomie vorlag. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungsregime 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 Enzalutamid 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.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hierauf basierend können insgesamt weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid festgestellt werden.

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

Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen kann für Enzalutamid im Vergleich zu abwartendem Vorgehen weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede, wobei sowohl ein Vorteil als auch mehrere Nachteile vorliegen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen dem Vorteil im Gesamtüberleben keine Nachteile bei der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den Nebenwirkungen gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT einen geringen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie PROSPER. 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.

Auf Endpunkteben wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Vor dem Hintergrund der Entblinding der Studie bzw. des Behandlungswechsels wird zudem der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ als potenziell hoch verzerrt angesehen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Enzalutamid aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 16. Mai 2019.

Enzalutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

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

In der randomisierten, doppelblinden Studie PROSPER wurden die Patienten entweder in den Enzalutamid- oder in den Placebo-Arm randomisiert. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie beibehalten, sofern keine Orchiektomie vorlag. Die in der Studie PROSPER durchgeführten Untersuchungsregime werden als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen.

Die durch Enzalutamid 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.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hierauf basierend können insgesamt weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Enzalutamid festgestellt werden.

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

Bei den Nebenwirkungen können für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen ebenfalls weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt werden. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl ein Vorteil als auch mehrere Nachteile.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber abwartendem Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation 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 vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit methodischen Schwächen und Unsicherheiten hinsichtlich der verwendeten Quellen behaftet. So geht der pharmazeutische Unternehmer in seiner Berechnung initial von Daten zur 5-Jahres-Prävalenz aus, die nicht ausreichend alle Patienten mit Prostatakarzinom berücksichtigt. Hinsichtlich der Ermittlung der Anteilswerte von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom stützt er sich für die Untergrenze auf einen Abstract, bei dem detaillierte Angaben zu den Charakteristika und den Beobachtungszeiträumen zur berichteten Studienpopulation fehlen, sodass die Übertragbarkeit dieses Anteilswertes nicht abschließend beurteilt werden kann. Für die Obergrenze dieses Anteilswertes und zur Berechnung des Anteilswertes der Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Publikation heran, die auf Daten zu Patienten beruht, die eine ärztliche Praxis aufsuchten. Da unklar ist inwiefern, das Krankheitsstadium einen Einfluss auf die Frequenz der Arztbesuche hat, ergeben sich weitere Unsicherheiten.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse 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 den Beschlüssen zu Apalutamid vom 1. Oktober 2020 und zu Darolutamid vom 15. 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 Xtandi (Wirkstoff: Enzalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. September 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Enzalutamid 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-Steuer (Stand: 15. Oktober 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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ADT				
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
ADT					
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
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

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					
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3336,07 €	1,77 €	0,00 €	3.334,30 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1001,96 €	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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Degarelix 80 mg	3 PLI	556,97 €	1,77 €	31,02 €	524,18 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1001,96 €	1,77 €	56,30 €	943,89 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritze; FTA = Filtablette, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 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 8. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 14. Mai 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Mai 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 Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. August 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. August 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. September 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. September 2020 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Oktober 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 5. November 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Die Patientenvertretung trägt den Beschluss mit.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. September 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. September 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	29. September 2020 13. Oktober 2020 20. Oktober 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. November 2020	Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken