

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit
Androgenentzugstherapie)

Vom 19. November 2021

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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 30. April 2021 hat Xtandi die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. Mai 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Enzalutamid mit dem neuen Anwendungsgebiet (Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 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 metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (nach ECOG/WHO 0 bis 1))

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Neben Enzalutamid sind für das vorliegende Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid und Docetaxel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die Orchiektomie in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Abirateronacetat mit Beschluss vom 7. Juni 2018
 - Apalutamid mit Beschluss vom 20. August 2020
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.

Aktuelle Leitlinien und die Fachgesellschaften in der schriftlichen Äußerung empfehlen übereinstimmend bei Patienten mit metastasiertem (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) zusätzlich zur konventionellen Androgendeprivation (ADT) eine Therapie mit Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateronacetat oder eine Chemotherapie mit Docetaxel durchzuführen. Hintergrund dieser Empfehlungen ist, dass gegenüber einer alleinigen konventionellen ADT sowohl durch Kombination mit Docetaxel als auch durch Kombination mit den anderen genannten Therapien relevante Vorteile im therapeutischen Nutzen für diese Kombinationen gezeigt werden konnten.

Die Leitlinien berücksichtigen bei den Empfehlungen, dass in den Zulassungsstudien für Docetaxel und Abirateronacetat (plus Prednison/Prednisolon) die Studienpopulationen anhand des Metastasierungsmusters bzw. des Gleason Scores auf unterschiedliche Art definiert wurden. In der Zulassungsstudie CHARTED für Docetaxel wurden die Patienten hinsichtlich der Tumorlast in high und low volume eingeteilt. In die zulassungsrelevante Studie LATITUDE von Abirateronacetat wurden nur Patienten eingeschlossen, die de novo metastasiert waren und ein Hochrisikoprofil hatten. Die S3 Leitlinie nimmt daher eine Einteilung der Patienten nach high und low volume sowie high und low risk vor.

Die Fachgesellschaften in der schriftlichen Äußerung folgen der Einteilung der Leitlinien, merken jedoch an, dass die Daten zu den Patienten mit niedriger Tumorlast uneinheitlich sind und die Chemotherapie unabhängig von der Tumorlast von Vorteil sein kann.

In der entsprechenden Nutzenbewertung zu Abirateronacetat wurde für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem Prostatakarzinom für die Kombinationstherapie mit ADT und Prednison oder Prednisolon ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der konventionellen ADT festgestellt (Beschluss vom 07.06.2018). In der Nutzenbewertung zu Apalutamid in Kombination mit ADT konnte für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 20.08.2020).

Unter einer konventioneller Androgendeprivation wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei der Erkrankung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

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

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)

Mit der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid als eine weitere, gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie ergänzt. Hiermit wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften Rechnung getragen.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation (ADT) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen direkten Vergleich mit der Studie ENZAMET vor. Des Weiteren wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt. Hierfür wurde auf der Seite von Enzalutamid in Kombination mit einer ADT die randomisiert kontrollierten Studien (RCT) ARCHES und ENZAMET und auf der Seite von Docetaxel in Kombination mit ADT die RCT STAMPEDE und CHARTED herangezogen. Der Brückenkompator war ADT (+ Placebo).

Studie ENZAMET

Die Studie ENZAMET ist eine multizentrische, randomisierte, offene Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit einer ADT gegen ADT in Kombination mit nichtsteroidalen Antiandrogenen (NSAA) verglichen wird. In beiden Studienarmen war eine begleitende Behandlung mit Docetaxel über maximal 6 Zyklen gestattet, wenn dies vor der Randomisierung festgelegt wurde. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war nicht vorgesehen.

Insgesamt wurden 1125 Patienten 1:1 in die Studie randomisiert, 563 Patienten in den Interventions-Arm und 562 Patienten in den Vergleichsarm. Für den direkten Vergleich zieht der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation pro Behandlungsarm heran. Im

Enzalutamid + ADT-Arm wurden ausschließlich Patienten, die kein Docetaxel erhielten (N=309), berücksichtigt. Im Vergleichsarm zieht der pharmazeutische Unternehmer Patienten, die zur NSAA + ADT-Behandlung zusätzlich Docetaxel erhalten haben (N=171), heran. Für den indirekten Vergleich von Enzalutamid legt der pharmazeutische Unternehmer von beiden Behandlungsarmen jeweils die Teilpopulation vor, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhalten haben (N = 309 im Interventionsarm und N = 313 im Vergleichsarm).

Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben, weitere Endpunkte sind klinisches bzw. biochemisches progressionsfreies Überleben (PFS), Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Studie ARCHES

Bei der Studie ARCHES handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde RCT im Parallelgruppen-Design, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT gegen Placebo in Kombination mit ADT verglichen wird. Der vorliegenden Bewertung liegt der finale präspezifizierte Datenschnitt vom 28. Mai 2021 zugrunde.

In die Studie eingeschlossen wurden 1150 erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und einem Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 auf einen der beiden Studienarme, stratifiziert nach vorhergehender Docetaxel-Therapie (keine vs. 1-5 Zyklen vs. 6 Zyklen) und Tumorlast (niedrig vs. hoch). Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung nur Daten zu der Teilpopulation, bei der die Metastasierung durch ein unabhängiges zentrales Review bei Studienbeginn bestätigt wurde. Dies umfasst 93 % der Gesamtpopulation der Studie ARCHES (536 Patienten mit Enzalutamid und ADT sowie 531 Patienten mit Placebo und ADT).

Die Einnahme von Enzalutamid erfolgte zulassungskonform. Die ADT konnte chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Bis zu 6 Zyklen einer vorhergehenden Docetaxel-Therapie waren erlaubt, wenn diese 2 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen waren.

Primärer Endpunkt ist das radiografische progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Studie STAMPEDE

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

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

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

In die für die vorliegende Bewertung maßgeblichen Studienarme C (Docetaxel in Kombination mit ADT und Prednisolon; Interventionsarm) und A (ADT; Vergleichsarm) wurden insgesamt

1776 Patienten eingeschlossen, von denen 592 Patienten dem Interventionsarm und 1184 dem Vergleichsarm zugeteilt wurden.

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist gemäß der Zulassung von Enzalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant. Diese umfasst 362 Patienten im Interventionsarm und 724 Patienten im Vergleichsarm. Der überwiegende Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (Interventionsarm: 74,6 % bzw. Vergleichsarm 72 %). Für die übrigen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben.

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

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

Studie CHAARTED

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

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

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

Bewertung der Eignung der direkten und indirekten Vergleiche

Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wurde in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Der pharmazeutische Unternehmer weicht von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Therapie ab, indem er die Kombination der ADT mit NSAA von der zweckmäßigen Vergleichstherapie als umfasst ansieht. Für den indirekten Vergleich mit dieser Studie wird der Brückenkompator ADT allein vs. ADT + NSAA als nicht hinreichend ähnlich angesehen. Die Studie wird darum in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Die Studie CHARTED wurde in der Dossierbewertung des IQWiG ebenfalls nicht herangezogen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen der Brückenkompator ADT allein vs. ADT + NSAA nicht hinreichend ähnlich ist. Die Studie wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Für den indirekten Vergleich mit den Studien ARCHES und STAMPEDE bestehen Unterschiede hinsichtlich der Studien- und Patientencharakteristika. Im Hinblick auf das Studiendesign handelt es sich bei der Studie ARCHES um eine doppelt verblindete Studie, während die Studie STAMPEDE unverblindet ist. Ferner weichen die Studien in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potentielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien voneinander ab. Die Studie STAMPEDE wurde bereits im Oktober 2005 und die Studie ARCHES im Jahr 2016 begonnen, wodurch erst im Verlauf der Studie STAMPEDE Denosumab als Begleitmedikation und Enzalutamid oder Abirateronacetat als Folgetherapien verfügbar wurden. Ein weiterer Unterschied ergibt sich durch die in der Studie ARCHES erlaubte Vorbehandlung mit ADT, die über 90 % der Studienteilnehmer erhalten haben. Im Gegensatz zur Studie STAMPEDE war in der Studie ARCHES auch eine Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt.

In der Gesamtschau führen die beschriebenen Unterschiede jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Studien grundsätzlich infrage gestellt wird.

Für die vorliegende Bewertung wird somit der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher et al. auf Basis der Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen. Die Interventionsseite bildet die Studie ARCHES mit Enzalutamid + ADT, die Vergleichsseite bildet die Studie STAMPEDE mit Docetaxel + Prednisolon + ADT. Als Brückenkompator fungiert Placebo + ADT bzw. ADT.

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vorgelegte Daten zur Studie ARCHES

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer für die Studie ARCHES neue Auswertungen des finalen Datenschnittes vom 28. Mai 2021 ein. Im Rahmen des Addendums A21-132 hat das IQWiG diese Daten für den indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben, die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) sowie die schweren unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Daten herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Da die Ergebnisse der Studie STAMPEDE ein niedriges Verzerrungspotenzial und die der Studie ARCHES ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, ist die Anforderung an die Ergebnis-

sicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Es kann keine Aussage mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. In der Studie ARCHES erfolgte die Erhebung mittels des BPI-SF und des EORTC QLQ-PR25. Der EORTC QLQ-PR25 ist jedoch nur in Kombination mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 auswertbar und wird daher hier nicht herangezogen. In der Studie STAMPEDE wurden Daten zur Symptomatik mit den Messinstrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 erhoben.

Es liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Dies wird begründet mit der nicht hinreichenden Ähnlichkeit der Endpunkte in den beiden Studien ARCHES und STAMPEDE. So liegen zu allen Zeitpunkten in den Vergleichsarmen der Studien deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit einem skelettbezogenem Ereignis vor. Zwar war in beiden Studien eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine umfassenden Angaben zur Anzahl der Patienten vor und welcher Wirkstoff tatsächlich eingesetzt wurde.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in der Studie STAMPEDE dieser Endpunkt nicht erhoben wurde. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend ist in der Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT nicht belegt.

Lebensqualität

In der Studie ARCHES wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels der Messinstrumente FACT-P und EORTC QLQ-PR25 erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 ist jedoch nur in Kombination mit dem Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 auswertbar. In der Studie STAMPEDE erfolgte die Erhebung mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-PR25. Aufgrund der unterschiedlichen Messinstrumente in den Studien ist die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

In der Kategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Es traten bei nahezu allen Studienteilnehmern der Studie STAMPEDE unerwünschte Ereignisse auf. In der Studie ARCHES wurden bei 86 % der Patienten ein UE beobachtet. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT. Zwar weisen beide Studien ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial auf, dennoch wird angesichts der Größe dieses Effekts nicht davon ausgegangen, dass dieser Vorteil bei den SUE durch potenzielle Verzerrungen gänzlich infrage gestellt wird. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern im Vergleichs- und Interventionsarm der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in den Studien ARCHES und STAMPEDE ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Es kann keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit abgeleitet werden.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor, da in der Studie STAMPEDE dieser Endpunkt nicht erhoben wurde. Für diesen Endpunkt ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu den Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT) und STAMPEDE (Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT) über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten finalen Daten der Studie ARCHES wurden vom IQWiG im Addendum bewertet und hier herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Ein Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist damit nicht belegt.

Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich vor. So wurden die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität teilweise mit unterschiedlichen Messinstrumenten erhoben. Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird nicht von einer hinreichenden endpunktbezogenen Ähnlichkeit beider Studien ausgegangen.

In der Gesamtschau zeigt sich bei den Nebenwirkungen ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der Studie STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann in der Kategorie Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Enzalutamid wird eingesetzt bei Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die konventionelle Androgen-deprivation jeweils in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG/WHO 0 bis 1)) *oder* in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n (nur für Patienten mit Fernmetastasen und gutem Allgemeinzustand (ECOG/WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)) *oder* in Kombination mit Abirateronacetat und Predniso(lo)n (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten HSPC) bestimmt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen direkten Vergleich mit der Studie ENZAMET und einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. mit den RCT ARCHES und ENZAMET sowie STAMPEDE und CHARTED vor.

Der direkte Vergleich mit der Studie ENZAMET wird nicht herangezogen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Die Studien ENZAMET und CHARTED werden für

den indirekten Vergleich nicht berücksichtigt, da der Brückenkomparator als nicht hinreichend ähnlich angesehen wird. Es wird der adjustierte indirekte Vergleich mit den Studien ARCHES und STAMPEDE herangezogen.

Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten finalen Daten der Studie ARCHES wurden vom IQWiG im Addendum bewertet und hier herangezogen.

Für das Gesamtüberleben wird kein Zusatznutzen festgestellt, da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt sind. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für die Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine (verwertbaren) Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil für Enzalutamid + ADT bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE). Dieser Vorteil lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen der STAMPEDE jedoch nur für den Zeitraum der ersten 6 bis 7 Monate nach Therapiebeginn mit einer hinreichend sicher interpretierbaren Effektschätzung ableiten. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus können nicht getroffen werden. Zu den schweren UE lässt sich keine Aussage zu relevanten Unterschieden mit ausreichender Ergebnissicherheit vornehmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen keine Daten aus dem indirekten Vergleich vor. Aus diesen Gründen kann bei den Nebenwirkungen insgesamt kein Zusatznutzen für Enzalutamid + ADT mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + Prednisolon + ADT in der Behandlung des mHSPC nicht belegt ist.

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

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

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

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: 19. August 2021):

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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

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 wird, sofern in der Fachinformation angegeben, die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Enzalutamid	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
<i>Androgendeprivationstherapie</i>				
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	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	alle 3 Monate			
Triptorelin	kontinuierlich alle 6 Monate	2	1	2
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ²	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Androgendeprivationstherapie</i>				
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
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ²	-
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Apalutamid</i>				
Apalutamid	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on</i>				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6
ggf. Prednison	2 x täglich	6	21	126
ggf. Prednisolon	2 x täglich	6	21	126
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on</i>				
Abirateronacetat	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednison	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365

² Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2021, https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021, S. 53, abgerufen am 12.10.2021.

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Männer zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,79m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg).³ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1460 x 40 mg
<i>Androgendeprivationstherapie</i>					
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 11,25mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Androgendeprivationstherapie</i>					
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 11,25mg

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

⁴ Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known, Nutrition. 1989 Sep-Oct;5(5):303-11; discussion 312-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2520314>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Apalutamid</i>					
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365	1460 x 60 mg
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on</i>					
Docetaxel	75 mg/m ² KOF	153 mg	1 x 160 mg	6	6 x 160 mg
ggf. Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126	252 x 5 mg
ggf. Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126	252 x 5 mg
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on</i>					
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	2 x 500 mg	365	730 x 500 mg
Prednison	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid	112 FTA	3 455,99 €	1,77 €	0,00 €	3 454,22 €
<i>Androgendeprivationstherapie</i>					
Degarelix	3 PLI	574,16 €	1,77 €	31,18 €	541,21 €
Buserelin	2 FER	1 027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin	2 IMP	1 013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Orchiektomie					3 852,53 € ⁵
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Androgendeprivationstherapie</i>					
Degarelix	3 PLI	574,16 €	1,77 €	31,18 €	541,21 €
Buserelin	2 FER	1 027,87 €	1,77 €	56,30 €	969,80 €
Goserelin	2 IMP	1 013,29 €	1,77 €	55,49 €	956,03 €
Leuprorelin	2 IMP	730,51 €	1,77 €	86,93 €	641,81 €
Triptorelin	1 TRS	944,17 €	1,77 €	51,66 €	890,74 €
Orchiektomie					3 852,53 € ⁵
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Apalutamid</i>					
Apalutamid	112 FTA	2 831,15 €	1,77 €	0,00 €	2 829,38 €
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Docetaxel und ggf. Prednis(ol)on</i>					
Docetaxel	1 IFK	1 397,36 €	1,77 €	175,44 €	1 220,15 €
ggf. Prednison ⁶	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
ggf. Prednisolon ⁶	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
<i>Androgendeprivationstherapie (siehe oben) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on</i>					
Abirateronacetat	56 FTA	3 518,47 €	1,77 €	0,00 €	3 516,70 €
Prednison ⁶	100 TAB	16,47 €	1,77 €	0,43 €	14,27 €
Prednisolon ⁶	100 TAB	15,16 €	1,77 €	0,33 €	13,06 €
Abkürzungen: FER: Fertigspritze; FTA: Filmtabletten; IFK: Infusionslösungslösungskonzentrat; IMP: Implantat; PLI: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB: Tabletten; TRS: Trockensubstanz mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension					

Stand Lauer-Steuer: 1. November 2021

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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

⁵ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.3, Diagnoseschlüssel C61 (ICD-10-GM 2021), Fallpauschale M04B (G-DRG 2021). Berechnung mit der Grouping Engine GetDRG-Grouper (2021, v20.2.0.0) der Gesellschaft für den Einsatz offener Systeme mbH (GEOS), bereitgestellt durch die DRG-Research Group. Das Entgelt enthält das Basisentgelt in Höhe von 3339,45 € zzgl. ein Pflegentgelt für eine Verweildauer von 4 Tagen in Höhe von 513,08 €. Die mittlere Verweildauer von 3,8 Tagen wurde für die Berechnung auf ganze Tage gerundet.

⁶ Festbetrag

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enzalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Enzalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 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 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021 12. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Oktober 2021 3. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken