

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv)

Vom 6. April 2023

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 Relugolix (Orgovyx) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Relugolix eingesetzt werden können.....	30
3.	Bürokratiekostenermittlung	30
4.	Verfahrensablauf	30

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Relugolix am 15. Oktober 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. Oktober 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 2023 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 Relugolix gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen

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

Relugolix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie
oder
- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid
oder
- Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation
oder
- Bicalutamid

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Salvageprostatektomie,
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie und
 - perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Relugolix als Monotherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation

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 den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid, Enzalutamid und Docetaxel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich Orchiektomie, Brachytherapie, perkutane Strahlentherapie und Prostatektomie (ggf. mit Lymphadenektomie) in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Abirateronacetat (Beschluss vom 07.06.2018)
 - Apalutamid (Beschluss vom 20.08.2020)
 - Enzalutamid (Beschluss vom 19.11.2021)
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Bezüglich des vorliegenden Anwendungsgebiets ist dabei zunächst grundsätzlich festzustellen, dass in den Empfehlungen der Leitlinien danach differenziert wird, ob bei den Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom bereits eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt oder noch nicht.

Liegt keine Fernmetastasierung (M1) vor, wird für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Leitlinien weiter danach unterschieden, ob die Patienten initial für eine lokale Therapie infrage kommen oder ob bereits eine initiale lokale Therapie durchgeführt worden und ein PSA-Rezidiv bzw. klinisches Rezidiv aufgetreten ist. Daher werden bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dementsprechende, distinkte Patientengruppen berücksichtigt.

Insgesamt wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen wird, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das

beobachtende Abwarten wird daher im vorliegenden Fall nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

a) Patienten, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen wird in den Leitlinien einhellig eine radikale Prostatektomie, die in Abhängigkeit eines regionären Lymphknotenbefalls auch mit einer Lymphadenektomie kombiniert werden kann, empfohlen. Alternativ zur radikalen Prostatektomie wird der perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder dem Wirkstoff Bicalutamid in der vorliegenden Evidenz ein gleichwertiger Stellenwert beigemessen. Nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3 wird darüber hinaus als weitere Behandlungsmöglichkeit die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie empfohlen.

In der Gesamtschau hält es der G-BA daher für sachgerecht, für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen, die radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie oder die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid oder (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3) die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien zu bestimmen.

b) Patienten, die für eine lokale Therapie nicht infrage kommen

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, wird übereinstimmend die Durchführung einer konventionellen Androgendeprivation empfohlen. Dies entspricht hinsichtlich dieses Patientenkollektivs auch den schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften. Gemäß der vorliegenden Evidenz stellt darüber hinaus auch der Wirkstoff Bicalutamid eine gleichwertige Behandlungsoption dar. Die konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid werden daher als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien für diese Patientengruppe bestimmt.

c) Patienten mit PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Für Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie wird die Auswahl der weiteren Behandlung maßgeblich von der Vortherapie und vom Progressionsrisiko bestimmt. So wird für Patienten, die sich initial einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, eine perkutane Salvagestrahlentherapie empfohlen; in Abhängigkeit des Progressionsrisikos auch in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder dem Wirkstoff Bicalutamid. Umgekehrt wird für Patienten, die sich initial einer perkutanen Strahlentherapie unterzogen haben, die Durchführung einer Salvageprostatektomie empfohlen. Eine (alleinige) hormonablativ Therapie beim PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression stellt gemäß der vorliegenden Evidenz hingegen keine Standardtherapie dar.

Zusammenfassend bestimmt der G-BA daher für diese Patientengruppe eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos als zweckmäßige Vergleichstherapie.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Liegt bereits eine Fernmetastasierung (M1) vor, wird für Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in den Empfehlungen der Leitlinien danach differenziert, ob die Patienten für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen. Für Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen (Patientengruppe d1), sprechen sich die Leitlinien übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur konventionellen Androgendepprivation 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 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 CHAARTED 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 folgen in ihrer schriftlichen Äußerung 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). Ebenso hat der G-BA für Enzalutamid in Kombination mit einer ADT keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednisolon und ADT für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) festgestellt (Beschluss vom 15.12.2021).

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz werden die Behandlungsoptionen Apalutamid, Enzalutamid, Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon sowie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit konventioneller Androgendepprivation - als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien erachtet. Dabei ist Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit konventioneller Androgendepprivation laut Zulassung nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom angezeigt.

Nur für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, wird in Leitlinien die Durchführung einer alleinigen konventionellen Androgendepprivation empfohlen, die entsprechend vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientengruppe d2) bestimmt wird.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist eine alleinige konventionelle Androgendeprivation nur für Patienten mit mHSPC indiziert (Patientengruppe d2), die hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand nicht für eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – infrage kommen.

Unter konventioneller Androgendeprivation 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.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Relugolix wie folgt bewertet:

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Begründung:

Zum Nachweis eines Zusatznutzens von Relugolix zur Behandlung erwachsener Männer, die für eine lokale Therapie nicht infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie HERO (M VT-601-3201) vor.

Bei der Studie HERO handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase III Studie zum Vergleich von Relugolix mit Leuprorelin, die im Zeitraum April 2017 bis November 2021 in 160 Zentren in Asien, Australien, Europa, Nord- und Südamerika mit insgesamt 1 078 Patienten durchgeführt wurde.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nach Meinung der Prüferin bzw. des Prüfers für eine mindestens 1-jährige Androgendeprivationstherapie infrage kommen, einen Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufwiesen und deren Erkrankung folgende Kriterien erfüllte:

- Nachweis eines biochemischen (prostataspezifisches Antigen [PSA]) oder klinischen Rezidivs nach einer kurativen lokalen Erstbehandlung und kein Kandidat für eine operative Salvagetherapie (nachfolgend Gruppe 1 benannt) oder
- neu diagnostizierte, metastasierte Erkrankung (nachfolgend Gruppe 2 benannt) oder
- fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist (nachfolgend Gruppe 3 benannt).

Es durfte keine vorherige chirurgische Kastration bei den Patienten vorliegen und die Patienten durften nicht länger als 18 Monate mit einem Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Analogon oder einer anderen Form der ADT (Östrogen oder Antiandrogen) behandelt worden sein. Bei Patienten mit einer Behandlungsdauer \leq 18 Monate musste die Therapie 3 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein.

Die insgesamt 1 078 Patienten wurden – stratifiziert nach Region, dem Vorhandensein eines metastasierenden Prostatakarzinoms (mHSPC) und dem Alter bei Studienbeginn (\leq 75 / $>$ 75 Jahre) – im Verhältnis 2:1 (Relugolix n = 719, Leuprorelin n = 359) randomisiert.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen für maximal 48 Wochen oder bis zur inakzeptablen Toxizität, Dosisunterbrechung von Relugolix $>$ 10 Tagen oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Die Behandlung mit Relugolix erfolgte zulassungskonform entsprechend der Fachinformation.

Neben dem primären Endpunkt der Studie „anhaltende Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau“ wurden als patientenrelevante Endpunkte das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Relevante Teilpopulation

Für Patientengruppe b) der vorliegenden Nutzenbewertung (Patienten mit fortgeschrittenem HSPC, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt) wird die Teilpopulation der Patienten ohne Fernmetastasierung aus der Studie HERO herangezogen. Diese Teilpopulation umfasst aus Gruppe 1 (biochemisches oder klinisches Rezidiv nach kurativer lokaler Erstbehandlung; operative Salvagetherapie kommt nicht infrage) diejenigen Patienten, bei denen keine Fernmetastasen vorliegen und alle Patienten aus Gruppe 3 (fortgeschrittene, lokalisierte Erkrankung, deren Heilung durch eine lokale Erstbehandlung (operativer Eingriff oder Bestrahlung) mit kurativer Intention unwahrscheinlich ist); insgesamt umfasst diese Teilpopulation 640 Patienten (Relugolix n = 427; Leuprorelin n = 213).

Entsprechend der Einschlusskriterien der Studie HERO kommen zwar für Patienten der Gruppe 1 eine operative Salvagetherapie und für Patienten der Gruppe 3 ein operativer Eingriff oder eine Bestrahlung nicht infrage, jedoch geht für Patientengruppe 1 aus dem Einschlusskriterium nicht hervor, ob noch eine lokale Salvagestrahlentherapie infrage gekommen wäre. Bei einem Teil der Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewerteten Teilpopulation aus Gruppe 1 besteht somit eine Unsicherheit, ob für diese eine lokale (bzw. konkret eine Salvagestrahlentherapie) noch infrage gekommen wäre und die Patienten anderen Patientengruppen zugeordnet hätten werden können.

Der genaue Anteil der Patienten, für die noch eine Strahlentherapie infrage gekommen wäre, lässt sich nicht beziffern. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Patienten, für die eine lokale Therapie infrage kommt, in der vorliegenden Situation in einem Bereich liegt, der es zulässt, die Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers für die Patientengruppe, für die eine lokale Therapie nicht infrage kommt, heranzuziehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie HERO definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Anzahl der Todesereignisse ist zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Behandlungsgruppen gering. In Bezug auf das Gesamtüberleben ist somit ein Zusatznutzen von Relugolix im Vergleich zu Leuprorelin nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik

Die Symptomatik wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala Fatigue des EORTC QLQ-C30 und die Skalen Miktionsbeschwerden und hormonbehandlungsbezogene Symptome des EORTC QLQ-PR25 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pU für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.

Für den Endpunkt Diarrhö erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin. Für alle weiteren Endpunkte zur Symptomatik erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ um ≥ 15 Punkte vor. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer für die Skala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. Für alle weiteren Skalen der beiden Instrumente reicht der pU keine Auswertungen zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nach. Für diese Skalen führt eine Responseschwelle von 15 Punkten jedoch zum gleichen Änderungsschritt wie eine Responseschwelle von 10 Punkten. Daher sind für diese Skalen Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten identisch zu Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten. Somit liegen mit der Stellungnahme und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für alle Skalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ PR25 Auswertungen vor, die einer Responseschwelle von 10 Punkten entsprechen.

Für den Endpunkt Inkontinenzhilfe erfasst mit dem EORTC QLQ-PR25 liegen keine geeigneten Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Es wurden keine spezifischen UEs ausgewählt.

Major Adverse Cardiovascular Event (MACE)

Der kombinierte Endpunkt MACE wird in der Studie HERO mit folgenden Einzelkomponenten definiert:

- jegliches Ereignis, das zum Tod führt
- „nichttödlicher Myokardinfarkt“, erfasst mittels standardisierter MedDRA-Abfrage (SMQ) „Herzinfarkt“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse
- „nichttödliche Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und zerebrovaskuläre Erkrankungen“, erfasst mittels der SMQ „Blutungen des Zentralnervensystems und zerebrovaskuläre Zustände“ (broad) unter Ausschluss der tödlichen Ereignisse

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer weitere Angaben zum Endpunkt MACE vor, unter anderem eine Sensitivitätsanalyse, bei der die Komponente „jegliches Ereignis, das zum Tod führt“ durch die Komponente „kardiovaskuläre Ereignisse, die zum Tod führen“ ersetzt wurde. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde die Klassifizierung als kardiovaskuläres Ereignis auf Basis der dokumentierten Todesursache post hoc durch klinische Experten vorgenommen.

Für den kombinierten Endpunkt MACE zeigt sich unter Berücksichtigung von nur SUEs oder nur schweren UEs jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix gegenüber Leuprorelin.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Relugolix gegenüber Leuprorelin bei Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase III HERO Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Morbidität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den Endpunkten Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25) sowie

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf die Lebensqualität zeigen sich anhand der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den SUE, den schweren UE sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

In Bezug auf den Endpunkt MACE hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme zwar verschiedene in der Nutzenbewertung des IQWiG adressierte Unsicherheiten zur Messicherheit dieses Endpunkts aufgelöst, andere Unsicherheiten bleiben jedoch bestehen. Einerseits verbleibt die Unsicherheit, ob für alle Patienten der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Teilpopulation eine lokale Therapie nicht mehr infrage gekommen wäre. Andererseits ergeben sich Implausibilitäten zu den in den Endpunkt eingehenden Ereignissen und deren Schweregraden. Gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus seiner Stellungnahme geht beispielsweise das Ereignis einer transienten ischämischen Attacke vom CTCAE-Grad 3 als schwere UE in die Auswertung ein, jedoch gibt es gemäß CTCAE keinen Grad 3 einer transienten ischämischen Attacke. Im Zusammenhang mit der fehlenden Adjudizierung kann somit kein Vorteil von Relugolix gegenüber Leuprorelin abgeleitet werden.

Zusammenfassend lassen sich in allen Endpunktkategorien weder Vor- noch Nachteile für Relugolix feststellen.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse stellt der G-BA daher für Relugolix keinen Zusatznutzen gegenüber Leuprorelin fest.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primär lokaler Therapie legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine Kombinationsbehandlung nicht infrage kommen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handeln es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Orgovyx mit dem Wirkstoff Relugolix.

Relugolix ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 5 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die radikale Prostatektomie (ggf. in Kombination mit einer Lymphadenektomie) sowie die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen ADT, Bicalutamid oder, für Patienten der klinischen Kategorie cT3, einer HDR Brachytherapie.

b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die konventionelle Androgendeprivation und Bicalutamid.

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst sowohl chirurgische als auch strahlentherapeutische Optionen einer Salvagetherapie (ggf. in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation), die einer patientenindividuellen Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos zur Auswahl stehen.

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die konventionelle Androgendeprivationstherapie mit unterschiedlichen Kombinationspartnern.

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst die konventionelle Androgendeprivation.

Bewertung des Zusatznutzens für a)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens für b)

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie HERO vor. In dieser randomisierten, offenen, kontrollierten Studie wurden die Patienten im Verhältnis 2:1 entweder in den Relugolix- oder Leuprorelin-Arm randomisiert. Für Patientengruppe b) (Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen) legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie HERO vor.

In den Endpunktkategorien Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich für Relugolix gegenüber Leuprorelin weder positive noch negative Effekte.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede vor.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich weder positive noch negative Effekte bei den SUE, den schweren UE sowie den Therapieabbrüchen aufgrund von UE. Bei dem Endpunkt MACE zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Relugolix, ein Vorteil für Relugolix gegenüber Leuprorelin kann aufgrund von Unsicherheiten jedoch nicht abgeleitet werden.

In der Gesamtschau wird daher festgestellt, dass für Relugolix in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen, ein Zusatznutzen im Vergleich zu Leuprorelin nicht belegt ist.

Bewertung des Zusatznutzens für c)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens für d1)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Bewertung des Zusatznutzens für d2)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und 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. Diese Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, die folgend für die einzelnen Patientengruppen mit den hauptsächlichen Gründen darlegt werden.

Für die Patientengruppe a) ist die Angabe des pharmazeutischen Unternehmers als unterschätzt einzustufen. Zum einen bleiben durch die Inzidenz als Ausgangsbasis diejenigen Patienten unberücksichtigt, die in den Vorjahren unter Active Surveillance standen und im Betrachtungsjahr erstmalig für eine lokale Therapie infrage kommen. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer einen Großteil der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom und hohem Risiko bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs) nicht heran.

Für die Patientengruppe b) werden die Angaben insgesamt als unsicher beurteilt. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass diese Patienten dadurch gekennzeichnet sind, dass für sie eine ADT als Monotherapie angeraten ist. Dies impliziert, dass nur für diese Patienten eine lokale Therapie nicht infrage kommt. Dass eine ADT auch in Kombination mit einer lokalen Therapie durchgeführt werden kann, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer bei der Umsetzung seiner Herleitung der Patientenzahl dieser Patientengruppe jedoch nicht.

Die Angaben zu Patientengruppe c) sind ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden. Durch nicht korrekte Übertragung der Anteilswerte sowie Unsicherheiten bezüglich der verwendeten Werte aus dem DKG-Bericht, kann hier von einer Unter- als auch Überschätzung ausgegangen werden.

Bei der Berechnung der Anteilswerte zu Patientengruppe d) ist das methodische Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen insbesondere in der Übertragbarkeit der vom pharmazeutischen Unternehmer verwendeten Quellen auf den deutschen Versorgungskontext.

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 Orgovyx (Wirkstoff: Relugolix) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. März 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Relugolix soll nur 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 Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2022 (3 833,07 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (Juli bis Dezember 2022: 200 €) und der Behandlungs-spezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Die Berechnung der Kosten der stationären Behandlungen wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2022 und des Pflegeerlöskatalogs 2022, des Basisfallwerts des Jahres 2022 sowie des Pflegeentgeltwerts gem. § 15 Abs. 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2023 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung (15. März 2023) noch nicht verfügbar war.

Strahlentherapie

Gemäß Leitlinie wird bei der perkutanen Strahlentherapie mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt, wobei die Standardeinzeldosis 1,8 Gy bis 2,0 Gy beträgt.² Damit ergeben sich für diese Behandlungsoption 37 bis 45 Behandlungstage.

Für die Salvagestrahlentherapie empfiehlt die Leitlinie eine minimale Gesamtdosis von 66 Gy mit Einzeldosen von 1,8 Gy bis 2,0 Gy.² Daraus ergeben sich 33 bis 37 Behandlungstage.

Behandlungsdauer:

a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

² S3-Leitlinie Prostatakarzinom, V.6.2, Oktober 2021, AWMF-Reg.nr.: 034/022OL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie</i>				
Radikale Prostatektomie ggf. + Lymphadenektomie	einmalig		7,7 - 8,6 (mittlere Verweildauer) ³	-
<i>Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>				
Perkutane Strahlentherapie	einmalig		37 - 45	37,0 – 45,0
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ³	-
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der Kategorie cT3)</i>				
Perkutane Strahlentherapie	einmalig		37 - 45	37,0 - 45,0
HDR-Brachytherapie	einmalig		4,8 (mittlere Verweildauer) ³	-

- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

³ Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2022, <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2022/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2022>, abgerufen am 20.02.2023

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
<i>Bicalutamid</i>				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos				
<i>Salvageprostatektomie</i>				
Salvageprostatektomie	einmalig		7,7 - 8,6 (mittlere Verweildauer) ³	-

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie</i>				
Perkutane Salvagestrahlentherapie	einmalig		33 - 37	33,0 - 37,0
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>				
Perkutane Salvagestrahlentherapie	einmalig		33 - 37	33,0 - 37,0
konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Prednisolon	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6,0
Prednison	2 x täglich	6	21	126,0
Prednisolon	2 x täglich	6	21	126,0
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Relugolix	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4,0
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2,0
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12,0
Orchiektomie	einmalig		3,8 (mittlere Verweildauer) ^{Fehler!} Textmarke nicht definiert.	-

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 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: 1,79 m, durchschnittliches Körpergewicht: 85 kg).⁴ Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁵.

- a) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de>.

⁵ 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/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie</i>					
Radikale Prostatektomie ggf. + Lymphadenektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Perkutane Strahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>					
Perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy- 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy- 2,0 Gy	37,0 - 45,0	74,0 Gy - 80,0 Gy
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Bicalutamid	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1095,0 x 50 mg
<i>Perkutane Strahlentherapie + HDR-Brachytherapie (nur für Patienten der Kategorie cT3)</i>					
Perkutane Strahlentherapie	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	37 - 45	74,0 Gy - 80,0 Gy
HDR-Brachytherapie	Einmaliger Eingriff				

- b) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Bicalutamid</i>					
Bicalutamid	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1 095,0 x 50 mg

c) Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos					
<i>Salvageprostatektomie</i>					
Salvageprostatektomie	Einmaliger Eingriff				
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie</i>					
Perkutane Salvagestrahlentherapie	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	33 - 37	≥ 66,0 Gy
<i>Perkutane Salvagestrahlentherapie + konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke / Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Perkutane Salvagestrahlentherapie	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	1,8 Gy - 2,0 Gy	33 - 37	≥ 66,0 Gy
konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Bicalutamid	150 mg	150 mg	3 x 50 mg	365,0	1 095,0 x 50 mg

d) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

d1) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Apalutamid</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365,0	1 460,0 x 60 mg
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	2 x 500 mg	365,0	730,0 x 500 mg
Prednison	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365,0	365,0 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	365,0	365,0 x 5 mg
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Docetaxel	75 mg/m ² = 153 mg	153 mg	2 x 80 mg	6,0	12,0 x 80 mg
Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
<i>Konventionelle Androgendeprivation + Enzalutamid</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1 460,0 x 40 mg

d2) Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), die nicht für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Konventionelle Androgendeprivation</i>					
Konventionelle Androgendeprivation					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4,0	4,0 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4,0	4,0 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4,0	4,0 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				

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.

Stationäre Behandlungen

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegelerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Radikale Prostatektomie, ggf. + Lymphadenektomie									
2022	M04A	8,6	2,078	3 833,07 €	0,8004	200 €	7 965,12 €	1 376,69 €	9 341,81 €
2022	M01B	7,7	2,371	3 833,07 €	0,7106	200 €	9 088,21 €	1 094,32 €	10 182,53 €
HDR-Brachytherapie									
2022	M10C	4,8	1,118	3 833,07 €	0,8247	200 €	4 285,37 €	791,71 €	5 077,08 €
Salvageprostatektomie									
2022	M04A	8,6	2,078	3 833,07 €	0,8004	200 €	7 965,12 €	1 376,69 €	9 341,81 €
Orchiektomie									
2022	M04B	3,8	0,886	3 833,07 €	0,7676	200 €	3 396,10 €	583,38 €	3 979,48 €

Strahlentherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten / Einheit	Kosten / Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Perkutane Strahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP 25321)	37 - 45	110,32 €	4 081,84 € - 4 964,40 €
Perkutane Salvagestrahlentherapie	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder bei raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems (GOP 25321)	33 - 37	110,32 €	3 640,56 € - 4 081,84 €

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					
Relugolix 120 mg	30 FTA	231,23 €	2,00 €	20,88 €	208,35 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat 500 mg	56 FTA	291,95 €	2,00 €	13,32 €	276,63 €
Apalutamid 60 mg	112 FTA	2 831,39 €	2,00 €	113,15 €	2 716,24 €
Bicalutamid 50 mg ⁶	90 FTA	156,64 €	2,00 €	11,50 €	143,14 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1 028,11 €	2,00 €	96,51 €	929,60 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,85 €	2,00 €	55,10 €	534,75 €
Docetaxel 80 mg	1 IFK	415,86 €	2,00 €	19,20 €	394,66 €
Enzalutamid 40 mg	112 FTA	3 193,29 €	2,00 €	127,91 €	3 063,38 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1 013,52 €	2,00 €	95,13 €	916,39 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,74 €	2,00 €	86,93 €	641,81 €
Prednison 5 mg ⁶	100 TAB	16,71 €	2,00 €	0,43 €	14,28 €
Prednisolon 5 mg ⁶	100 TAB	15,40 €	2,00 €	0,33 €	13,07 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	1 006,38 €	2,00 €	94,45 €	909,93 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; IMP = Implantat; PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

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.

⁶ Festbetrag

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, 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 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € 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.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Relugolix eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 12. April 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 13. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Relugolix beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 14. Oktober 2022 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 Relugolix beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 2023 statt.

Am 2. März 2023 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 1. März 2023 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 12. Januar 2023. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Mit Schreiben vom 21. Februar 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. März 2023 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 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	28. Februar 2023 14. März 2023 21. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken