

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)

Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,
metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und
Androgendeprivationstherapie)

Vom 21. September 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 Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	21
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

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

Darolutamid (Nubeqa) wurde am 1. Mai 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 27. Februar 2023 hat Darolutamid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. März 2023, 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 Darolutamid mit dem neuen

Anwendungsgebiet (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 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 Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerFO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Darolutamid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Darolutamid (Nubeqa) gemäß Fachinformation

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.09.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie:

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
- oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

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

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Bicalutamid, Cyproteronacetat, Flutamid, Degarelix, Relugolix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin, Abirateronacetat, Apalutamid, Enzalutamid und Docetaxel zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stellt eine Orchiektomie, neben der Anwendung von GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, eine Möglichkeit zur Umsetzung einer konventionellen Androgendeprivation (ADT) dar.
- 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)
 - Relugolix (Beschluss vom 06.04.2023)
- 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.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation (ADT) – regelhaft infrage kommt. Diesbezüglich sprechen sich Leitlinien übereinstimmend dafür aus, zusätzlich zur konventionellen 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 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 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 Nutzen-bewertung 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 sowie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon - alle Behandlungsoptionen jeweils in Kombination mit konventioneller Androgendeprivation - als gleichermaßen geeignete Vergleichstherapien erachtet. Nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom stellt entsprechend der Zulassung zudem Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und konventioneller Androgendeprivation eine weitere gleichermaßen geeignete Vergleichstherapie dar.

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. Diesbezüglich konnte für den GnRH-Antagonisten Relugolix in keiner Patientengruppe ein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 06.04.2023).

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 Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ARASENS vorgelegt, in der Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Placebo in Kombination mit Docetaxel und ADT verglichen wurde.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit mHSPC und einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen, die innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss eine ADT, entweder mittels vorangegangener Orchiektomie oder mittels Anwendung von GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten, begonnen hatten.

Insgesamt wurden 1305 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT (Interventionsarm; N = 651) oder Placebo in Kombination mit Docetaxel und ADT (Kontrollarm; N = 654) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (nur nicht-regionale Lymphknotenmetastasen vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen) und Konzentration der alkalischen Phosphatase zu Studienbeginn (< obere Grenze des Normalbereichs vs. ≥ obere Grenze des Normalbereichs).

Die Behandlung mit Darolutamid bzw. Docetaxel erfolgte zulassungskonform. Die Gabe von Prednison oder Prednisolon war nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes zusätzlich zu Docetaxel möglich.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Tod oder Non-Compliance behandelt. Hinsichtlich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Der primäre Endpunkt der Studie ARASENS war das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des Datenschnitts vom 25.10.2021.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm. Das Ausmaß des erzielten Vorteils im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

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

- externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome,
- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen,
- Auftreten einer Rückenmarkskompression,

- tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Der Symptomenkontrolle und dem Erhalt der Lebensqualität kommen daher besondere Bedeutungen zu. Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse in der vorliegenden Operationalisierung wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber dem Kontrollarm.

Da nur das erste Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung für die Einzelkomponenten des Endpunkts nicht sinnvoll interpretierbar.

Schmerz (BPI-SF)

In der Studie ARASENS wurden Daten zu Schmerzen patientenberichtet über den Brief Pain Inventory - Short form Fragebogen (BPI-SF) erhoben.

Stärkster Schmerz

Für den Endpunkt stärkster Schmerz, erhoben anhand des Item 3 des BPI-SF, zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT im Vergleich zum Kontrollarm.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz, erhoben anhand der Items 9a-g des BPI-SF, zeigt sich auf Basis der Mittelwertsdifferenzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Schmerzintensität

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

Symptomatik (NFPSI-17)

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen des NFPSI-17 vor. Der NFPSI-17 ist ein Instrument des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness[FACIT]-Fragebogensystems und wurde aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) abgeleitet. Der NFPSI-17 wurde zur Erhebung der Symptomatik bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickelt und besteht aus insgesamt 17 Items. Die ersten 10 Items umfassen Symptome der Erkrankung und werden zur Subskala DRS-P zusammengefasst. Item 11 fragt nach der emotionalen Belastung durch die Symptomatik und bildet eine eigene Subskala (Disease-related Symptoms – Emotional [DRS-E]). Die Items 12 bis 15 fragen Nebenwirkungen der Behandlung ab und bilden eine eigene Subskala (TSE). Die Items 16 und 17 fragen nach der allgemeinen Lebensqualität und bilden die Subskala FWB (Function and Well-Being). Für die 4 Subskalen können jeweils Subscores gebildet werden, darüber hinaus

ist gemäß Scoring Guidelines auch die Bildung eines Gesamtscores über alle 17 Items vorgesehen (NFPSI-17 Total). Die Subskalen DRS-P und TSE können eindeutig der Symptomatik zugeordnet werden. Die weiteren 3 Items der Subskalen DRS-E und FWB werden nicht als geeignet erachtet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollständig abzubilden. Sie können auch nicht spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Subskalen DRS-P und TSE zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Subskala TSE Analysen zu Mittelwertdifferenzen vor. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Für die Subskala DRS-P legt der pharmazeutische Unternehmer präspezifizierte Responderanalysen für die erstmalige Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 40) vor. Dieses Vorgehen entspricht nicht den Vorgaben der Modulvorlage hinsichtlich von Responsekriterien bei komplexen Skalen. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reicht der pharmazeutische Unternehmer entsprechend korrigierte Analysen nach, die für die Bewertung herangezogen werden. Dabei zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Zusatznutzen für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT vor, der sich aus den Vorteilen bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz ergibt.

Lebensqualität

Entsprechend der vorstehenden Ausführungen zum NFPSI-17, gehen aus der Studie ARASENS keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität hervor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Nahezu alle Patienten in der Studie ARASENS haben ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt UE gesamt werden nur ergänzend dargestellt.

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

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

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich im Bereich der spezifischen UE statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bezüglich der Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE); ein statistisch signifikanter Vorteil liegt hingegen für den Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UE) vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT liegen aus der Studie ARASENS Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz. Hinsichtlich der patientenberichteten Symptomatik erhoben mittels des Messinstruments NFPSI-17, zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen aus der Studie ARASENS keine Daten hervor.

Bei den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen sowohl Nachteile bei den Endpunkten Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE) und Hypertonie (PT, schwere UE) als auch ein Vorteil beim Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UE).

In der Gesamtbetrachtung stehen somit den positiven Effekten in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine Nachteile gegenüber.

Im Ergebnis stellt der G-BA für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit wird auf Grundlage der vorliegenden Nachweise somit in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Nubeqa mit dem Wirkstoff Darolutamid.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid

oder

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

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

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten, Phase III-Studie ARASENS vorgelegt, in der Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein deutlicher Vorteil von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich Vorteile für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT bei den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen aus der Studie ARASENS keine Daten hervor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel in Kombination mit ADT fest.

Insbesondere aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie beim Endpunkt Gesamtüberleben wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Diese basieren auf den Beschlüssen zu Apalutamid vom 20.08.2020 und Enzalutamid vom 19.11.2021 im gegenständlichen Anwendungsgebiet und sind mit Unsicherheiten behaftet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt, da zum einen Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen eine ADT entwickelt haben und für eine Therapie mit Darolutamid infrage kommen, unberücksichtigt bleiben. Zum anderen werden aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums bei der Herleitung (6 Wochen nach Beginn der ADT) Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nubeqa

(Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darolutamid 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.

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. September 2023).

Orchiektomie

Berechnungsgrundlage für die Kosten einer Orchiektomie bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) 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 (230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie				
Darolutamid	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6,0
ggf. Prednison	2 x täglich	6	21	126,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
ggf. Prednisolon	2 x täglich	6	21	126,0
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
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid				
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
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-

² Fallpauschalen-Katalog und Pflegeerlöskatalog 2023, <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>, abgerufen am 4.7.2023

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid				
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
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Enzalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
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
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
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
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon				
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
Relugolix	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365,0
Orchiektomie	einmalig		3,6 (mittlere Verweildauer) ²	-
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6	1	6,0
ggf. Prednison	2 x täglich	6	21	126,0
ggf. Prednisolon	2 x täglich	6	21	126,0

Verbrauch:

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). Daraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 2,04 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie					
Darolutamid	600 mg	1200 mg	4 x 300 mg	365,0	1460 x 300 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 153 mg	153 mg	1 x 160 mg	6,0	6,0 x 160 mg
ggf. Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
ggf. Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
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
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid					
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
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365,0	1 460,0 x 60 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Enzalutamid	160 mg	160 mg	4 x 40 mg	365	1 460,0 x 40 mg
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon					
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
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiektomie	Einmaliger Eingriff				
Abirateronacetat	1000 mg	1000 mg	4 x 250 mg	365,0	1460,0 x 250 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
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon					
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

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	2,0	2,0 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12,0	12,0 x 80 mg
Relugolix	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	365,0	365,0 x 120 mg
Orchiectomie	Einmaliger Eingriff				
Docetaxel	75 mg/m ² = 153 mg	153 mg	1 x 160 mg	6,0	6,0 x 160 mg
ggf. Prednison	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 x 5 mg
ggf. Prednisolon	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	126,0	252,0 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.

Orchiectomie

Berechnungsjahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegelerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegelerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Orchiectomie									
2023	M04B	3,6	0,884	4 000,71 €	0,7902	230 €	3 536,63 €	654,29 €	4190,92 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packung sgröße	Kosten (Apothekena- bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie					
Darolutamid 300 mg	112 FTA	3 840,84 €	2,00 €	370,39 €	3 468,45 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	104,71 €	1 007,86 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	110,40 €	1 062,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	100,97 €	972,14 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	55,10 €	534,78 €
Relugolix 120 mg	90 FTA	671,17 €	2,00 €	62,63 €	606,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Prednisolon 5 mg ⁴	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednison 5 mg ⁴	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Buserelin	2 FER	1 114,57 €	2,00 €	104,71 €	1 007,86 €
Goserelin	2 IMP	1 174,45 €	2,00 €	110,40 €	1 062,05 €
Leuprorelin	2 IMP	730,78 €	2,00 €	86,93 €	641,85 €
Triptorelin	1 TRS	1 075,11 €	2,00 €	100,97 €	972,14 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	591,88 €	2,00 €	55,10 €	534,78 €
Relugolix 120 mg	90 FTA	671,17 €	2,00 €	62,63 €	606,54 €
Apalutamid	112 FTA	2 831,43 €	2,00 €	113,15 €	2 716,28 €
Enzalutamid	112 FTA	3 193,33 €	2,00 €	127,91 €	3 063,42 €
Abirateronacetat	120 TAB	137,75 €	2,00 €	16,00 €	119,75 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekeneinkaufspreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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: 1. September 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.

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 folgenden 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 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA 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 28. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. März 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Darolutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. März 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Darolutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Juni 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2023 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. August 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 12. September 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juni 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. August 2023 6. September 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken