

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

### **Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostata- karzinom (mHSPC)**

Vom 20. August 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. August 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 01.09.2020 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Apalutamid gemäß dem Beschluss vom 1. August 2019 zuletzt geändert am 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Apalutamid

Beschluss vom: 20. August 2020

In Kraft getreten am: 20. August 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Januar 2020):

Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

|  |
|--|
| <b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> |
|--|

#### Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

oder

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) 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  $\geq 70$  %)):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Adjustierter indirekter Vergleich von Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon über den Brückenkomparator ADT (+ Placebo)

Studie TITAN: Apalutamid + ADT **vs.** Placebo + ADT

Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT **vs.** ADT

Relevante Teilpopulation Studie STAMPEDE: Patienten mit Fernmetastasen

### Mortalität

| Endpunkt   | Apalutamid + ADT bzw.<br>Docetaxel + ADT +<br>Prednisolon |  | ADT (+ Placebo)<br>(Brückenkomparator) |  | Gruppenunter-<br>schied       |
|--|---|--|--|--|-------------------------------|
|  | N   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                                      | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> |                               |
| <b>Gesamtüberleben</b>   |   |  |  |  |                               |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT   |   |  |  |  |                               |
|  | 525   | n. e.<br><br>83 (15,8)   | 527                                    | n. e.<br><br>117 (22,2)  | 0,67<br>[0,51; 0,89]<br>0,005 |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT  |   |  |  |  |                               |
|  | 362   | 59,1<br>[k. A.]<br>225 (62,2)  | 724                                    | 43,1<br>[k. A.]<br>494 (68,2)  | 0,81<br>[0,69; 0,95]<br>0,003 |
| Adjustierter indirekter Vergleich <sup>a</sup> :<br>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   |  |  |  | 0,83<br>[0,60; 1,14]<br>0,247 |

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-20) sofern nicht anders indiziert.

### Morbidität

| Endpunkt   | Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   | ADT (+ Placebo) (Brückenkompator) |   | Gruppenunterschied               |
|--|---|---|-----------------------------------|---|----------------------------------|
|  | N   | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                 | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis</b>   |   |   |                                   |   |                                  |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT <sup>b</sup>  |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 525   | n. e.<br>53 (10,1)  | 527                               | n. e.<br>64 (12,1)  | 0,80<br>[0,56; 1,15]<br>0,225    |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT <sup>c</sup>                                       |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 362   | 95,80 [k. A.]<br>132 (36,5)   | 724                               | 49,68 [k. A.]<br>357 (49,3)   | 0,63<br>[0,51; 0,76]<br>k. A.    |
| Adjustierter indirekter Vergleich:<br>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   |   |                                   |   | - <sup>d</sup>                   |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt   | Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon |  | ADT (+ Placebo) (Brückenkompator) |  | Gruppenunterschied   |
|--|---|--|-----------------------------------|--|--|
|  | N   | Werte Studienbeginn MW (SD)<br><br>Änderung nach 12 Monaten<br>MW (SE) | N                                 | Werte Studienbeginn MW (SD)<br><br>Änderung nach 12 Monaten<br>MW (SE) | Mittelwertdifferenz [95 %-KI]<br>p-Wert<br>Hedges' g [95 %-KI] |
| <b>FACT-P (Gesamtscore)</b>  |   |  |                                   |  |  |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT   |   |  |                                   |  |  |
|  | k. A.   | 112,8 (20,2)<br>k. A.  | k. A.                             | 111,5 (19,4)<br>k. A.  | 0,90<br>[-1,43; 3,23]<br>0,449<br>-0,05<br>[-0,21; 0,12]       |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT  |   |  |                                   |  |  |
| keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden                            |   |  |                                   |  |  |
| Adjustierter indirekter Vergleich:<br>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   |  |                                   |  | - <sup>e</sup>   |

**Nebenwirkungen<sup>f</sup>**

| Endpunkt   | Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   | ADT (+ Placebo) (Brückenkompator) |   | Gruppenunterschied               |
|--|---|---|-----------------------------------|---|----------------------------------|
|  | N   | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                 | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>  |   |   |                                   |   |                                  |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT   |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 524   | 0,95<br>[0,95; 1,25]<br>507 (96,8)  | 527                               | 1,71<br>[1,38; 1,87]<br>509 (96,6)  | -                                |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT  |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 335   | 0,82<br>[k. A.]<br>327 (97,6)   | 724                               | 1,48<br>[k. A.]<br>693 (95,7)   | -                                |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>  |   |   |                                   |   |                                  |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT   |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 524   | n. e.<br>104 (19,8)   | 527                               | n. e.<br>107 (20,3)   | 0,91<br>[0,70; 1,20]<br>0,516    |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT  |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 335   | n. e.<br>96 (28,7)  | 724                               | n. e.<br>80 (11,0)  | 9,04<br>[5,92; 13,79]<br>k. A.   |
| Adjustierter indirekter Vergleich <sup>a</sup> :<br>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   |   |                                   |   | 0,10<br>[0,06; 0,17]<br>< 0,001  |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>  |   |   |                                   |   |                                  |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT   |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 524   | n. e.<br>[23,5; n. e.]<br>223 (42,6)  | 527                               | n. e.<br>[20,3; n. e.]<br>222 (42,1)  | 0,99<br>[0,83; 1,20]<br>0,961    |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT  |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 335   | n. e.<br>108 (32,2)   | 724                               | n. e.<br>219 (30,2)   | 2,39<br>[1,84; 3,11]<br>k. A.    |
| Adjustierter indirekter Vergleich:<br>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon               |   |   |                                   |   | - <sup>g</sup>                   |

| Endpunkt   | Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + ADT + Prednisolon |   | ADT (+ Placebo) (Brückenkompator) |   | Gruppenunterschied               |
|--|---|---|-----------------------------------|---|----------------------------------|
|  | N   | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | N                                 | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]<br><i>Patienten mit Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio [95 %-KI]<br>p-Wert |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>   |   |   |                                   |   |                                  |
| Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT   |   |   |                                   |   |                                  |
|  | 524   | n. e.<br>42 (8,0)   | 527                               | n. e.<br>28 (5,3)   | 1,41<br>[0,87; 2,27]<br>0,162    |
| Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT  |   |   |                                   |   |                                  |
|  | k. A.   |   |                                   |   |                                  |
| Adjustierter indirekter Vergleich:<br>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon   |   |   |                                   |   | -                                |
| <p><sup>a</sup> Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher.</p> <p><sup>b</sup> Definiert als Auftreten einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen.</p> <p><sup>c</sup> Definiert als Auftreten von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompressionen oder der Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen (für Schmerzen oder Frakturprävention), oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen (präventiv oder zur Behandlung einer Fraktur).</p> <p><sup>d</sup> Für den Endpunkt wurde vom IQWiG in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p><sup>e</sup> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie STAMPEDE mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist gemäß IQWiG nicht möglich.</p> <p><sup>f</sup> Für beide Studien beinhalten die Angaben zu UEs Ereignisse, die auch der Symptomatik zugeordnet werden können. Dies sind beispielsweise Rückenmarkskompression oder Harnretention. Diese treten jedoch bei nur wenigen Patienten auf und haben somit keine relevante Auswirkung auf die Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen.</p> <p><sup>g</sup> Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wurde vom IQWiG kein indirekter Vergleich berechnet.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:<br/>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus</p> |   |   |                                   |   |                                  |

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie   | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                      |
|---|---|--|
| Mortalität  | ↔                                       | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität  | n.b.                                    | Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.      |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität  | n.b.                                    | Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.      |
| Nebenwirkungen  | ↔                                       | Vorteil im Endpunkt schwerwiegende UE                |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbare Daten vor.<br>n.b.: nicht bewertbar |   |  |

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

ca. 2590 – 3640 Patienten

## 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 Erleada® (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erleada-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Apalutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie                                  | Jahrestherapiekosten/Patient |
|---|------------------------------|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>                       |                              |
| Apalutamid  | 49.591,12 €                  |
| GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist                              | 1.246,78 € – 2.096,72 €      |
| Orchiektomie  | 3.293,26 €                   |
| Gesamt:   | 50.837,90 € – 52.884,38 €    |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>                    |                              |
| ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednis(ol)on        |                              |
| GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist                              | 1.246,78 € – 2.096,72 €      |
| Orchiektomie  | 3.293,26 €                   |
| Docetaxel   | 7.109,52 €                   |
| ggf. Prednis(ol)on  | 38,04 € – 41,55 €            |
| Gesamt  | 8.356,30 € – 10.444,33 €     |
| ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednis(ol)on |                              |
| GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist                              | 1.246,78 € – 2.096,72 €      |
| Orchiektomie  | 3.293,26 €                   |
| Abirateronacetat  | 44.686,43 €                  |
| Prednis(ol)on   | 46,28 € – 50,55 €            |
| Gesamt  | 45.979,49 € – 48.030,24 €    |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2020)

##### Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung  | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patient/ Jahr | Kosten/ Patient/ Jahr |
|--------------------------|---|-----------------|----------------|-----------------------|-----------------------|
| Docetaxel                | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 81 €            | 1              | 6                     | 486,00 €              |



**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. August 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken