

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Vom 1. August 2019

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 Apalutamid (Erleada®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	11
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Apalutamid ist der 1. Februar 2019. 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 24. Januar 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2019 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 Apalutamid 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 Apalutamid 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 Apalutamid (Erleada®) gemäß Fachinformation

Erleada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen:

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

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

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

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

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

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

- zu 1. Neben Apalutamid sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Bicalutamid, Flutamid, Cyproteronacetat, Enzalutamid (Antiandrogene); Degarelix (GnRH-Antagonist); Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin (GnRH-Agonisten) sowie Estramustin (Zytostatikum).

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

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

zu 3. Es liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zu Enzalutamid vor (Beschluss vom 16. Mai 2019).

Als nicht-medikamentöse Behandlungen sind sowohl die Methode der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als auch die Methode der Protonentherapie beim Prostatakarzinom in der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden durch den G-BA. Beide Bewertungsverfahren sind derzeit ausgesetzt (Beschluss vom 17. Dezember 2009 / Beschluss vom 19. Juni 2008).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation sehr limitiert. Es wurden weder relevante Cochrane Reviews noch relevante systematische Reviews identifiziert. Die Datenlage zur Frage, ob in der vorliegenden Therapiesituation die medikamentöse Androgendeprivation unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist sowohl qualitativ schwach als auch widersprüchlich. Jedoch wird in den aktuellen Leitlinien überwiegend ein abwartendes Vorgehen unter Fortführung der Androgenentzugstherapie empfohlen.

Hinsichtlich einer sekundären Hormonmanipulation konnte in der Nutzenbewertung zu Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet kein Zusatznutzen gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT) festgestellt werden (Beschluss vom 16. Mai 2019). Für die übrigen Antiandrogene fehlen Nachweise hinsichtlich der Wirksamkeit in klinisch relevanten Endpunkten. Der Einsatz einer Chemotherapie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nicht empfohlen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz hat der G-BA zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Apalutamid wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen Zulassungsstudie SPARTAN für das vorliegende Anwendungsgebiet von Apalutamid vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie.

In die Studie wurden insgesamt 1207 Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1, entweder in den Apalutamid-Arm oder den Studienarm mit beobachtendem Abwarten (Placebo) zugeteilt. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiectomie vorlag. Das Vorliegen eines hohen Risikos für die Entwicklung von Metastasen war definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt, zu einem Großteil aus Europa (50 %) und das Prostatakarzinom war im Median bereits etwa 8 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert. Bei ca. 97 % der Patienten wurde die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels einer Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten umgesetzt. Knapp 6 % der Patienten hatten eine vorherige Orchiectomie.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfremie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, symptomatische Progression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Patienten wurden bis zur dokumentierten radiographischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität behandelt. Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts erhielten 21,7 % der Patienten im Apalutamidarm und 55,4 % der Patienten im Kontrollarm eine systemische Folgetherapie. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Abirateronacetat (71,4 % bzw. 72,5 %; bezogen auf Patienten die eine Folgetherapie erhalten haben) und Enzalutamid (11,4 % bzw. 12,6 %; bezogen auf Patienten die eine Folgetherapie erhalten haben).

Die Nachbeobachtung erfolgte für die Endpunkte Gesamtüberleben und symptomatische Progression alle vier Monate bis zum Tod, Lost- to Follow-up oder Rücknahme der Einverständniserklärung. Für die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde alle vier Monate bis maximal zwölf Monate nach Eintritt eines Progressionsereignisses nachbeobachtet. Für Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen betrug die Nachbeobachtungszeit bis zu 28 Tage nach Behandlungsende.

Die derzeit noch laufende Studie begann im September 2013 und wird an 234 Zentren in insgesamt 26 Ländern durchgeführt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse der Studie SPARTAN für den ersten a priori geplanten Datenschnitt vom 19. Mai 2017 vor. Nach diesem Datenschnitt wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel der Patienten vom Kontrollarm in den Apalutamidarm erlaubt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein zweiter Datenschnitt zur Studie SPARTAN eingereicht. Bei diesem nicht a priori geplanten Datenschnitt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass er in Unkenntnis der Ergebnisse erstellt wurde. In seiner Stellungnahme gibt der pharmazeutische Unternehmer an, der nachgereichte Datenschnitt habe am 3. April 2019 stattgefunden und würde Daten bis einschließlich des Clinical Cut-offs vom 1. Februar 2019 umfassen. Weiterhin sei der Datenschnitt nach einer

formellen Anpassung des Studienprotokolls am 3. März 2019 und des Statistischen Analyseplans am 4. März 2019 erfolgt. Unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der Datenschnitt tatsächlich erfolgte, da vom pharmazeutischen Unternehmer die Begriffe Datenschnitt und Clinical Cut-off nicht synonym verwendet werden. Da der pharmazeutische Unternehmer jedoch in der Stellungnahme auch für den ersten Datenschnitt das Datum 19. Mai 2017 als Clinical Cut-off und in der mündlichen Anhörung das Datum 3. April 2019 als Database Lock (entspricht dem Datenbankschluss) bezeichnet, ist davon auszugehen, dass das Datum des nachgereichten Datenschnitts der 1. Februar 2019 ist und es sich bei dem Datum 3. April 2019 um den Datenbankschluss handelt. Dem angepassten Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan nach, sollte dieser zweite Datenschnitt nach dem Eintreten von 65 % der für die finale Analyse des Gesamtüberlebens geplanten Anzahl an Ereignissen erfolgen. Die Rationale für dieses Kriterium, aus dem sich das Datum für den 2. Datenschnitt ergibt (1. Februar 2019), geht weder aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers noch aus der mündlichen Anhörung hervor. Das Studienprotokoll und der Statistische Analyseplan wurden zudem erst nach diesem Datum angepasst.

Weiterhin wurde die Studie SPARTAN, wie zuvor beschrieben, nach dem ersten Datenschnitt vom 19. Mai 2017 am 22. Juli 2017 entblindet. Patienten, die noch im Placeboarm unter Behandlung waren, konnten daraufhin zu einer Behandlung mit Apalutamid wechseln. Diesen Therapiewechsel vollzogen nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers die verbliebenen 76 Patienten (19 %). Den Studienunterlagen zufolge waren zum ersten Datenschnitt im Placeboarm noch 119 Patienten unter Behandlung. Aus der Differenz ergeben sich 43 weitere Patienten, zu denen keine Informationen vorliegen.

Aus Sicht des G-BA bestehen für diesen zweiten Datenschnitt somit bedeutende Unsicherheiten. So kann insbesondere nicht ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung über die Durchführung des Datenschnittes ergebnisgesteuert erfolgt ist. Die Nutzenbewertung wird somit auf Basis des ersten, präspezifizierten Datenschnittes vom 19. Mai 2017 durchgeführt, der auch der Zulassung zu Grunde lag.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

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

Bis zum Datenschnitt vom 19. Mai 2017 verstarben insgesamt 104 Patienten, 62 im Interventionsarm und 42 im Vergleichsarm. Dies entspricht aufgrund der 2:1-Randomisierung einem Anteil von 7,9 % bzw. 10,5 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen noch nicht erreicht, es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben (Hazard Ratio (HR): 0,70; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,47; 1,04]; p-Wert 0,076).

Morbidität

Metastasenfreies Überleben (MFS)

Der Endpunkt MFS war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase oder bis zum Tod.

Das MFS war in der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 24,81 Monate im Median verlängert (40,51 vs. 15,70 Monate im Median; HR: 0,30 [95%-KI: 0,24; 0,36]; p < 0,0001;

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

Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte vorliegend nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiografischer Metastasennachweis) und somit allein auf Basis von primär asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

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

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

Inwieweit sich das unter Apalutamid verlängerte metastasenfrie Überleben auch in ein verlängertes Überleben der Patienten umsetzt, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.

Im Ergebnis bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse zu diesem Endpunkt für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb der Endpunkt MFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird.

Zu der Fragestellung, ob das MFS als ein Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann, ergibt sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Analysen kein ausreichender Nachweis dafür, dass das MFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben ist.

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom.

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

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

Gemäß Leitlinienempfehlungen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung über eine Umstellung einer bisher durchgeführten Androgendeprivation zu weiterführenden

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

Symptomatische Progression

Der in der Studie SPARTAN erhobene kombinierte Endpunkt symptomatische Progression betrachtet, operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation, folgende Komponenten:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens),
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie sowie
- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie.

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 Progression, bei dem sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten zeigt, wird daher als patientenrelevant erachtet.

Die vorliegende Operationalisierung der Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ bedingt jedoch, dass Ereignisse der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik nur dann Eingang in den Endpunkt finden, wenn infolge des Ereignisses eine neue systemische Krebstherapie initiiert wird. Vor dem Hintergrund des langen Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom in diesem Stadium und des in der Regel guten Allgemeinzustands der Patienten, kann der Ansatz, hinsichtlich von Ereignissen der Schmerzprogression bzw. der Verschlechterung krankheitsbezogener Symptome eine Relevanzschwelle zu definieren, prinzipiell nachvollzogen werden. Jedoch werden somit Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die derartige Ereignisse erfahren, ohne dass die Notwendigkeit zu einem Wechsel der systemischen Therapie gegeben ist, weil sie ggf. mit supportiven, symptomlindernden Maßnahmen weiter behandelt werden, nicht systematisch erfasst. Wie groß der Anteil der aufgrund der gewählten Operationalisierung nicht erfassten Ereignisse ist und welchen Einfluss dieser insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Ereignisraten bei dieser Komponente (4,3 % vs. 7,0 %) auf den Effektschätzer des kombinierten Endpunkts hat, bleibt abschließend unklar.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Studienpatienten legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

Anstelle der Responderanalysen wird in der Dossierbewertung des IQWiG die Auswertung zur mittleren Veränderung mit dem Ergebnis zum Zyklus 13 (entspricht etwa einem Jahr nach Behandlungsbeginn) herangezogen. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist hinsichtlich der Mittelwertdifferenz nicht statistisch signifikant.

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

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur Verschlechterung.

Fazit

Zusammenfassend lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse zur Morbidität valide Schlussfolgerungen zu. Hierbei zeigt sich lediglich für den Endpunkt symptomatische Progression ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid. Auf Basis der vorliegenden Daten wird dieser Effekt als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung bei der krankheitsbedingten Symptomatik gewertet.

Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SPARTAN von den Patienten berichtet und mittels des Fragebogens FACT-P erhoben. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtscore. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden daher nur ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie SPARTAN haben ca. 97 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 93 % der Patienten im Vergleichsarm ein unerwünschtes Ereignis erfahren. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE

In der Studie SPARTAN haben ca. 25 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 23 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In der Studie SPARTAN haben ca. 46 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 34 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) erfahren. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Therapieabbruch wegen UE

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bei Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs). Demgegenüber liegen statistisch signifikante Nachteile für Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten bezüglich Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UE), Arthralgie (PT, UE), Hypothyreose (PT, UE), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE) sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE) vor.

In der Gesamtbetrachtung zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile für Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, liegen aus der Studie SPARTAN Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Weitere Daten zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Apalutamid nicht belegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hierbei zeigt sich lediglich für den Endpunkt symptomatische Progression ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid. Dieser Effekt wird auf Basis der vorliegenden Daten als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet. Bezüglich des Endpunkts „Metastasenfreies Überleben“ bestehen erhebliche Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse für den patientenrelevanten Nutzen, weshalb dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen wird. Ebenso erlauben die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich eines Zusatznutzens von Apalutamid, insbesondere da wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie nicht vorliegen.

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

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch in einer Abwägungsentscheidung keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens haben.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt symptomatische Progression einen geringen Zusatznutzen für Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für die Endpunkte Gesamtüberleben und Therapieabbrüche wegen UE als niedrig eingestuft. Bewertungsrelevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit zum Endpunkt symptomatische Progression ergeben sich aus den geringen Ereignisraten in Verbindung mit den zuvor beschriebenen Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass, wie auch von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Stellungnahmeverfahren vorgetragen, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend beurteilt werden kann. So liegen keine Informationen hinsichtlich der Umstände zur Einleitung einer Androgendepressionstherapie vor, die eine abschließende Beurteilung der Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext erlauben würden.

Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit als einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Apalutamid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie SPARTAN zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts wenig aussagekräftig. Hinsichtlich des mit der Stellungnahme vom pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten zweiten Datenschnitts bestehen, wie zuvor dargelegt, bedeutende Unsicherheiten, sodass dieser nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Mit der vorliegenden Befristung soll ermöglicht werden zeitnah eine aussagekräftigere Datenlage zum Gesamtüberleben, aber auch zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Der a priori geplante finale Datenschnitt der Studie SPARTAN scheint dazu weniger geeignet, da aufgrund des nach dem ersten Datenschnitt erlaubten Behandlungswechsels von Placebo zu Apalutamid dann von einer hohen Ergebnisverzerrung ausgegangen werden kann.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der Studie SPATRAN zum 1. Dezember 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem

Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vollständig abbilden.

Hierfür erachtet der G-BA eine Befristung des Beschlusses bis zum 15. Mai 2020 als angemessen.

Gemäß § 3 Abs. 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Apalutamid erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Apalutamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Apalutamid aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Wirkstoffs Apalutamid mit dem Anwendungsgebiet:

„Erleada ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde das beobachtende Abwarten unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie SPARTAN vor, in der Apalutamid gegenüber dem beobachtenden Abwarten verglichen wurde. In beiden Studienarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Weitere Daten zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie stehen aus.

In der Endpunktkategorie Morbidität lässt nur ein Teil der vorliegenden Endpunkte bzw. Studienergebnisse valide Schlussfolgerungen zu. Hinsichtlich der Endpunkte „Metastatenfreies Überleben“ und „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ bestehen derart gravierende Unsicherheiten in der Aussagekraft der Ergebnisse, dass sie nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden bzw. sich aus ihnen keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Lediglich für den Endpunkt symptomatische Progression liegt ein Vorteil durch eine Behandlung mit Apalutamid vor. Auf Basis der vorliegenden Daten wird dieser Effekt als eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik gewertet.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich weder Vor- noch Nachteile durch eine Behandlung mit Apalutamid.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich allein bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede. Dabei liegen sowohl Vor- als auch Nachteile vor, die unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung jedoch in einer Abwägungsentscheidung keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung des Zusatznutzens haben.

Der Beschluss ist insbesondere aufgrund der noch wenig aussagekräftigen Daten zum Gesamtüberleben bis zum 15. Mai 2020 befristet.

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

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen basieren im Wesentlichen auf einer Datenbankabfrage des UroCloud-Registers² aus dem Jahr 2018.

Hierbei lassen sich zum einen nicht alle Abfrageschritte detailliert nachvollziehen, zum anderen bleibt unklar, ob die im Register vorliegende Datenbasis, vor dem Hintergrund eines hohen Anteils an Patienten mit unbekanntem Risikoprofil sowie einer hohen Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten in der Datenbasis, ausreichend repräsentativ den Anteil von Patienten mit nicht metastasierten Hochrisiko-Prostatakarzinom abbildet. Weiterhin führt die vom pharmazeutischen Unternehmer bei der Herleitung vorgenommene ausschließliche Betrachtung von Patienten die innerhalb eines Jahres in das nicht metastasierte, kastrationsresistente Stadium übergehen zu einer Unterschätzung, da somit Patienten, die länger als ein Jahr in diesem Krankheitsstadium verweilen, unberücksichtigt bleiben. Letztlich kann auch die, für die Ermittlung der im Dossier angegebenen Obergrenze, getroffene Annahme eines pro Jahr zusätzlich erkrankten Patienten innerhalb des UroCloud-Registers nicht nachvollzogen werden.

Um angesichts dieser gravierenden Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den Beschluss die entsprechenden Angaben aus dem Beschluss zu Enzalutamid vom 16. Mai 2019 übernommen.

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 Erleada[®] (Wirkstoff: Apalutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Mai 2019):

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

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

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

² <https://www.urocloud.de>

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Apalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Buserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Leuprorelin	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1	4
Triptorelin	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1	2
Degarelix	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	240 mg	240 mg	4 x 60 mg	365	1460 x 60 mg
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin	9,45 mg	9,45 mg	1 x 9,45 mg	4	4 x 9,45 mg
Goserelin	10,8 mg	10,8 mg	1 x 10,8 mg	4	4 x 10,8 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Triptorelin	22,5 mg	22,5 mg	1 x 22,5 mg	2	2 x 22,5 mg
Degarelix	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	12	12 x 80 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Apalutamid	112 FTA	4.143,81 €	1,77 €	233,38 €	3.908,66 €
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1.027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	563,58 €	1,77 €	30,59 €	531,22 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Buserelin 9,45 mg 3-Monatsimplant	2 FER	1027,81 €	1,77 €	56,30 €	969,74 €
Goserelin 10,8 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	1.013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin 11,25 mg 3-Monatsimplant	2 IMP	730,45 €	1,77 €	86,93 €	641,75 €
Triptorelin 22,5 mg	1 TRS	944,11 €	1,77 €	51,66 €	890,68 €
Degarelix 80 mg	3 PLI	563,58 €	1,77 €	30,59 €	531,22 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtablette, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.; IMP = Implantat; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. Januar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Apalutamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Januar 2019 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 Apalutamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Juni 2019 statt.

Mit Schreiben vom 12. Juni 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Juli 2019 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 23. Juli 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	18. Juni 2019 3. Juli 2019 17. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken