



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC))

Vom 7. Juni 2018

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 Abirateronacetat (Zytiga®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	4
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Abirateronacetat wurde am 1. Oktober 2011 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2017 hat Abirateronacetat die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. Dezember 2017, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Abirateronacetat mit dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT)“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2018 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 Abirateronacetat 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 vorgetragene(n) 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 Abirateronacetat 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 Abirateronacetat (Zytiga®) gemäß Fachinformation

ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) oder die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon.

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.

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

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

- zu 1. Für die Therapie des hormonsensitiven Prostatakarzinoms sind die Wirkstoffe Flutamid, Bicalutamid, Buserelin, Cyproteronacetat, Degarelix, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin zugelassen.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt in der vorliegenden Therapiesituation eine Orchiektomie in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 24. Mai 2018): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind:

- Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Aktuelle Leitlinien empfehlen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einhellig eine Androgendeprivation, die medikamentös entweder mit LHRH-Analoga oder mit GnRH-Antagonisten durchgeführt werden soll. Für die operative Kastration (Orchiektomie) wurde eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt, wie für die medikamentöse Therapie. Die Evidenz für eine kombinierte, maximale Androgenblockade ist weniger eindeutig. Die kombinierte, maximale Androgenblockade stellt eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Gemäß der Empfehlung der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Onkologie nach § 35c Absatz 1 SGB V sollte aufgrund der Ergebnisse mehrerer Metaanalysen hinsichtlich einer Lebensverlängerung auch die primäre Gabe einer Chemotherapie mit Docetaxel zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie (ADT) für Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom erwogen werden. Der G-BA hat diese Empfehlung mit einem Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie am 16. März 2018 umgesetzt. Eine Monotherapie mit nicht-steroidalen Antiandrogenen wird aufgrund des erwiesenen Nachteils bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zur konventionellen Androgendeprivation nicht empfohlen.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird diese im vorliegenden Beschluss um die Option der konventionellen Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon ergänzt. Hiermit wird sowohl dem Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie vom 16. März 2018 als auch den im vorliegenden Verfahren vorgebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften zum therapeutischen Stellenwert von Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet Rechnung getragen.

Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat bleibt hiervon unberührt.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt bewertet:

Für erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der konventionellen Androgendepression liegen Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie LATITUDE und der randomisierten, offenen, mehrarmigen, mehrstufigen Plattformstudie STAMPEDE vor.

In die Studie LATITUDE wurden an weltweit 236 Studienzentren erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC eingeschlossen, wobei Hochrisiko über das Vorhandensein von mindestens zwei der drei folgenden Faktoren definiert war: a) Gleason-Score mindestens acht im Primärtumor, b) mindestens drei Knochenmetastasen und c) Präsenz von viszerale Metastasen (ohne Lymphknotenmetastasen). Die Erfüllung dieses Kriteriums ergibt sich für die Studienpopulation insbesondere durch eine hohe Anzahl an Patienten mit mindestens drei Knochenmetastasen (97,7 % der Patienten) und/oder einem Gleason-Score von mindestens acht (97,6 % der Patienten).

Insgesamt wurden im Interventionsarm mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison und Androgendepression 597 Patienten und im Vergleichsarm 602 Patienten mit Placebo und Androgendepression behandelt. Die Behandlung der Patienten in der LATITUDE-Studie erfolgte für Abirateronacetat entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in der vorliegenden Indikation (1000 mg Abirateronacetat sowie 5 mg Prednison täglich peroral), die Wahl der geeigneten ADT (chirurgisch oder medikamentös) war dem behandelnden Arzt freigestellt. Die Behandlung sollte bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Entscheidung des behandelnden Arztes durchgeführt werden. Co-primäre Endpunkte der Studie waren Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden skelettbezogene Ereignisse, symptomatische lokale Progression, Schmerz, Fatigue, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben.

Nach den Ergebnissen einer geplanten Interimsanalyse (Datenschnitt 31.10.2016) für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurde die Studie vorzeitig beendet und noch in der Studie eingeschlossene Patienten konnten vom Vergleichsarm in den Abirateronacetatarm wechseln.

Bei der STAMPEDE-Studie handelt es sich um eine Studie Dritter – einer Investigator-initiierten Studie – die gemäß den Angaben in den vorliegenden Unterlagen vom pharmazeutische Unternehmer finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist. Die Bewertung dieser Studie erfolgt auf Grundlage der publizierten Informationen zu dieser Studie. Diese umfassen die Ergebnisse zu drei Endpunkten (Mortalität, progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse), womit die Ergebnisse zu weiteren, in der STAMPEDE-Studie erhobenen Endpunkten, insbesondere auch solchen zu Nebenwirkungen, für die vorliegende Nutzenwertung nicht vorliegen.

Die STAMPEDE-Studie untersucht in mehreren Studienarmen verschiedene systemische Wirkstofftherapien beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom an 116 Studienzentren im Vereinigten Königreich und in der Schweiz. In die für die Nutzenbewertung maßgeblichen Arme G (Abirateronacetat + Prednison bzw. Prednisolon + ADT) und A (ADT) wurden 960 bzw. 957 Patienten randomisiert. Die Behandlung erfolgte für Abirateronacetat entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in der vorliegenden Indikation (1000 mg Abirateronacetat sowie 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich peroral), die Wahl der geeigneten ADT (chirurgisch oder medikamentös) war dem behandelnden Arzt freigestellt. Die vorliegenden Ergebnisse der noch laufenden Studie beruhen auf einem Datenschnitt vom 10.02.2017. Die Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Arztes behandelt und nach Progression oder Abbruch der Behandlung bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung oder bis zum Tod nachbeobachtet. Co-primäre Endpunkte der Studie sind Gesamtüberleben und Überleben ohne Therapieversagen. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden skelettbezogene Ereignisse,

Gesundheitszustand, Fatigue, Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben. In die Nutzenbewertung wurden Daten zur Mortalität, zum progressionsfreien Überleben und zu skelettbezogenen Ereignissen eingebracht.

Relevant gemäß dem neuen Anwendungsgebiet von Abirateronacetat, ist der Vergleich der Teilpopulation der Patienten mit neu diagnostiziertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und Fernmetastasen.

Diese Teilpopulation (M1-Population) umfasst dabei 500 Patienten in Arm G und 502 Patienten in Arm A. Der Anteil der Patienten mit einem bereits rezidierten Prostatakarzinom war mit 7 % in Arm G bzw. 5,2 % im Arm A vergleichsweise gering. Hinsichtlich der Erfüllung des Hochrisikokriteriums beträgt der Anteil an Patienten mit vorhandenen Knochenmetastasen in der M1-Population 88 %, ohne dass Angaben zur Anzahl der vorhandenen Knochenmetastasen für die Patienten vorliegen und der Anteil an Patienten die einen Gleason-Score von mindestens acht aufweisen 73,6 %.

Insgesamt bildet die M1-Population die Zielpopulation damit hinreichend ab.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war in der Abirateronacetat-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert (Metaanalyse: Hazard Ratio: 0,62 [95%-KI: 0,53; 0,71]; $p < 0,001$). Die mediane Überlebenszeit wurde für die Abirateronacetat-Arme in beiden Studien noch nicht erreicht. In den Vergleichsarmen wurde der Median bereits erreicht und beträgt 34,7 Monate in der LATITUDE und 48,0 Monate in der STAMPEDE-Studie.

Auf Basis der vorliegenden Datenschnitte wird dieser Effekt auf das Gesamtüberleben als eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung gewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, statistisch signifikant länger (Metaanalyse: Hazard Ratio: 0,45 [0,40; 0,51]; $p < 0,001$). Im Median betrug das PFS für Patienten in der LATITUDE-Studie 33,0 Monate im Behandlungsarm versus 14,8 Monate im Kontrollarm. Im Vergleichsarm der STAMPEDE-Studie betrug das PFS im Median 24,0 Monate und war in der Behandlungsgruppe noch nicht erreicht.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den vorliegenden Studien über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern jeweils mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Schmerz

Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)

Schmerz wurde in der LATITUDE-Studie als patientenberichteter Endpunkt über den BPI-SF-Fragebogen bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben. Es liegen Auswertungen für die Operationalisierungen „Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität“, „Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes“ und „Beeinträchtigung durch den Schmerz“

vor. Dabei zeigt sich für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateronacetat.

Für die anderen beiden Operationalisierungen liegen keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des jeweiligen Responsekriteriums vor, daher werden der Bewertung die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Die 95 %-Konfidenzintervalle der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) liegen dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, womit sich nicht ableiten lässt, dass diese Effekte relevant sind.

Opiatgebrauch

Für die LATITUDE-Studie liegen Auswertungen hinsichtlich der „Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch“ und „Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch“ zur indirekten Erfassung von Schmerzen vor. Da in diesem Fall jedoch zugleich eine direkte Messung des Schmerzes über den BPI-SF-Fragebogen als patientenberichteter Endpunkt erfolgt ist, werden für den Endpunkt Schmerz nur die über den BPI-SF erhobenen Daten für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Skelettbezogene Ereignisse

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse eine Heterogenität zwischen den Studien LATITUDE und STAMPEDE, sodass kein gepoolter Effektschätzer zur Bewertung des Zusatznutzen herangezogen wird.

Der sekundäre Endpunkt „Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis“ setzte sich in der LATITUDE-Studie aus den Einzelkomponenten „Zeit bis zur ersten palliativen Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zum ersten chirurgischen Eingriff am Knochen“, „Zeit bis zur ersten klinisch oder pathologischen Knochenfraktur“ und „Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression“ zusammen. Dabei zeigten sich sowohl für den Gesamtscore (Hazard Ratio: 0,70 [95%-KI: 0,54; 0,92]; $p = 0,009$) als auch für die Einzelkomponente „Zeit bis zur ersten palliativen Bestrahlung des Knochens“ (Hazard Ratio: 0,60 [95%-KI: 0,44; 0,82]; $p = 0,001$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateronacetat. Für die STAMPEDE-Studie zeigt der Gesamtscore des kombinierten Endpunkts ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Abirateronacetat (Hazard Ratio: 0,45 [95 % KI: 0,36; 0,58]; p : k. A.), Ergebnisse zu den Einzelkomponenten liegen nicht vor.

Fatigue

Die von den Patienten empfundene Fatigue wurde in der LATITUDE-Studie über den Fragebogen „Brief Fatigue Inventory (BFI)“ patientenberichtet erhoben. Für die vorliegende Bewertung werden die Endpunkte „stärkste Fatigue (BFI, Item 3)“ sowie „Beeinträchtigung durch die Fatigue (BFI, Item 4a-f)“ herangezogen.

Für den Endpunkt „stärkste Fatigue (BFI, Item 3)“ werden die in der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Responderanalysen zur „Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI, Item 3)“ zum Responsekriterium 3 und 6 Punkte herangezogen. Dabei zeigt sich sowohl bei Anwendung eines Responsekriteriums von 3 Punkten (entsprechend einer Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um einen Schweregrad) als auch bei der Anwendung eines Responsekriteriums von 6 Punkten (entsprechend einer Verschlechterung der schlimmsten Fatigue um zwei Schweregrade) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateronacetat.

Für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch die Fatigue (BFI, Item 4a-f)“ wurden vom pharmazeutische Unternehmer ebenfalls Responderanalysen mit seiner Stellungnahme vorgelegt. Zu diesen liegen jedoch keine ausreichenden Angaben zur klinischen Relevanz des Responsekriteriums vor. Daher werden der Bewertung die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten zugrunde gelegt (Mixed-Effects-Model-Repeated-Measures (MMRM)-Auswertung für die ITT-Population). Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, womit sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt relevant wäre.

EQ-5D visuelle Analogskala

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D-5L in der Studie LATITUDE erhoben. Es liegen Responderanalysen über die Zeit bis zur Verschlechterung um eine Minimal Important Difference (MID) von 7 und 10 Punkten vor, die jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Abirateronacetat zeigen. Das Ausmaß dieses Effekts ist gering.

Zusammenfassend kann in der Kategorie Morbidität, insbesondere hinsichtlich der Endpunkte skelettbezogene Ereignisse, Fatigue und Schmerz ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Androgendeprivation gegenüber der konventionellen Androgendeprivation festgestellt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Gesamtscores des Fragebogens FACT-P in der LATITUDE-Studie, liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Abirateronacetat (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) vor.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-P 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

Da für die STAMPEDE-Studie keine systematischen Auswertungen von unerwünschten Ereignissen (UE) für die M1-Patientenpopulation vorliegen, kann ein höherer oder geringerer Schaden von Abirateronacetat nur anhand der Auswertungen der LATITUDE-Studie bewertet werden.

Nahezu alle Patienten in dieser Studie erlitten während der Beobachtungszeit ein unerwünschtes Ereignis (Abirateronacetat 93,5 %, Androgendeprivation: 92,5 %). Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend dargestellt, da hiervon auch Endpunkte umfasst sind, die als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten im Abirateronacetat-Arm bei 27,6 % und im Kontrollarm bei 24,3 % der Patienten auf, es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ereigniszeitanalysen.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Abirateronacetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigten sich hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad 3-4; HR:1,26 [95 %-KI: 1,08; 1,48]; p = 0,003), welche im Behandlungsarm bei 62,6 %, im Kontrollarm bei 47,7 % der Patienten auftraten.

Abbrüche wegen UE wichen zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant voneinander ab.

Bezüglich der spezifischen UE werden in der vorliegenden Bewertung unter Berücksichtigung der vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner Stellungnahme nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen die Ergebnisse zur Systemorganklasse (SOC) „Herzkrankungen (CTCAE Grad 3–4)“ herangezogen. Zudem wird die Hypertonie (CTCAE Grad 3–4) in der vorliegenden Bewertung als relevantes spezifisches UE betrachtet. Hiermit wird auch den im Stellungnahmeverfahren von den medizinischen Fachgesellschaften vorgetragene Einschätzungen Rechnung getragen, die den Stellenwert des Auftretens von Hypertonien unter Abirateronacetat betreffen.

Insgesamt zeigen sich bei den spezifischen UE der CTCAE Grade 3-4 statistisch signifikante Nachteile von Abirateronacetat beim Auftreten von Herzkrankungen, Hypertonien, Hypokaliämien und der Erhöhung der Alanin- bzw. Aspartat-Aminotransferase.

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen überwiegend Nachteile von Abirateronacetat in Kombination mit Androgendeprivation im Vergleich zur Androgendeprivation.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) zur Behandlung erwachsener Männer mit neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms liegen aus der Studie LATITUDE Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, aus der Studie STAMPEDE Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (konventionelle Androgendeprivation) vor.

In den Ergebnissen zum Gesamtüberleben zeigt sich, dass mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung der Überlebensdauer im Vergleich zu alleiniger Androgenentzugstherapie erzielt wird.

Zudem liegt ein Zusatznutzen von Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie hinsichtlich der krankheitsspezifischen Morbidität beim metastasierten Prostatakarzinom vor, insbesondere hinsichtlich der positiven Effekte bei den Endpunkten skelettbezogene Ereignisse, Fatigue und Schmerz.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zu der von den Patienten berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der in der vorliegenden Indikation ein hoher Stellenwert beigemessen wird, ergibt sich ein Anhalt für eine positive Auswirkung der Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Androgenentzugstherapie.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigt die Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie überwiegend Nachteile im Vergleich zur Androgenentzugstherapie aufgrund einer Zunahme von schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-4) und spezifischen unerwünschten Ereignissen der CTCAE-Grad 3-4. Dieser Nachteil bei den Nebenwirkungen wird, unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Bedeutung, jedoch nicht als derart gravierend beurteilt, als dass eine Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen beträchtlichen Zusatznutzen für Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon in Kombination mit Androgenentzugstherapie im Vergleich zur Androgenentzugstherapie in der Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Zulassungsstudie LATITUDE und der randomisierten, offenen, mehrarmigen, mehrstufigen Plattformstudie STAMPEDE, in denen Abirateronacetat mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (konventionelle Androgendeprivation) verglichen wurde. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird in beiden Fällen als niedrig bewertet.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben in beiden Studien als niedrig eingestuft. Für die LATITUDE-Studie besteht eine krankheitsprogressionsgesteuerte Diskrepanz zwischen den medianen Behandlungsdauern und den entsprechenden Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Das Verzerrungspotential wird folglich für alle Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, außer dem Abbruch wegen UE, aufgrund eines potentiell hohen Anteils informativer Zensurierung als hoch bewertet. Für die STAMPEDE-Studie wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse als niedrig bewertet.

Aus der STAMPEDE-Studie – einer Investigator-initiierten Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer finanziell unterstützt wird und in die er inhaltlich beratend involviert ist – liegen für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse zu drei Endpunkten (Mortalität, progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse) vor, womit die Ergebnisse zu weiteren, in der STAMPEDE-Studie erhobenen Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vorliegen, somit insbesondere auch nicht zu den in der STAMPEDE-Studie aufgetretenen Nebenwirkungen.

Angesichts dessen, dass aus der LATITUDE-Studie statistisch signifikante Unterschiede bei den Nebenwirkungen hervorgehen, die einen Nachteil für Abirateronacetat in Kombination mit Androgenentzugstherapie aufzeigen, ergibt sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit, die der hohen Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der metaanalytischen Zusammenfassung beider Studien gegenübergestellt wird. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA die Aussagesicherheit auf Grundlage der vorliegenden Nachweise 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).

Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Prinzipiell ist die Herleitung der Patientenzahlen nachvollziehbar, jedoch auch mit Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen insbesondere hinsichtlich des Anteils der Patienten, die bei Neudiagnose eines fernmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms die Hochrisikokriterien erfüllen. Die den Angaben zum Anteil an Patienten mit Hochrisikokriterium (wie in der Studie LATITUDE definiert) zugrundeliegende Datenbankabfrage basiert auf in spezialisierten Zentren eingeschlossenen Patientendaten und lässt offen inwieweit dieser Anteil repräsentativ für alle Prostatakarzinompatienten ist. Da für das Hochrisikokriterium bei mHSPC keine einheitliche Definition existiert erfolgt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine weitere Berechnung anhand einer alternativen Operationalisierung dieses Kriteriums (Vorliegen einer hohen Tumormasse definiert durch: mindestens vier Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelkörper oder Vorhandensein von Viszeralmetastasen). Die dieser Berechnung zugrundeliegenden Daten zu den Patientenanteilen sind aus klinischen Studien entnommen und bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf die Grundgesamtheit fraglich.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist trotz der Unsicherheiten in der angegebenen Spanne des pharmazeutischen Unternehmers zu erwarten. Wird die Definition der Zulassungsstudie zum Hochrisikokriterium beim mHSPC zugrunde gelegt, befindet sie sich im unteren Bereich der Spanne. Wird die Definition des Hochrisikokriteriums breiter gefasst (wie z.B. nach Tumormasse) so erhöht sich die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.

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 Zytiga® (Wirkstoff: Abirateronacetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. März 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abirateronacetat 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.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit ZYTIGA soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2018).

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 pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Predniso(lo)n	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
LHRH-Analagon/ GnRH-Antagonist	kontinuierlich, einmal monatlich bis einmal halbjährig	2 bis 12	30,4 bis 168	2 bis 12
Orchiectomie	einmalig	1	3 Tage mittlere Verweildauer	-
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analagon/ GnRH-Antagonist	kontinuierlich, einmal monatlich bis einmal halbjährig	2 bis 12	30,4 bis 168	2 bis 12
Orchiectomie	einmalig	1	3 Tage mittlere Verweildauer	-

Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Flutamid	Kontinuierlich, 3 x täglich	1095	1	365
Docetaxel in Kombination mit Predniso(lo)n				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6 Zyklen	1	6
Predniso(lo)n	kontinuierlich, 2 x täglich	252	1	126

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße eines Mannes: 1,78 m; durchschnittliches Körpergewicht eines Mannes: 84,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,02 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	1000 mg	2 x 500 mg	365	730 Tabletten mit 500 mg
Predniso(lo)n	5 mg	1 x 5 mg	365	365 Tabletten mit 5 mg
LHRH-Analogon/ GnRH-Antagonist	5 bis 80 mg	1 x 5 bis 80 mg	2 bis 12	2 bis 12 Anwendungen
Orchiectomie	einmaliger Eingriff			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
LHRH-Analogon/ GnRH-Antagonist	5 bis 80 mg	1 x 5 bis 80 mg	2 bis 12	2 bis 12 Anwendungen
Orchiectomie	einmaliger Eingriff			
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid	50 mg	1 x 50 mg	365	365 Tabletten mit 50 mg
Flutamid	750 mg	3 x 250 mg	365	1095 Tabletten mit 250 mg
Docetaxel in Kombination mit Predniso(lo)n				
Docetaxel ²	75 mg/m ² KOF	151,5	6	6 Durchstechflaschen mit je 160 mg
Predniso(lo)n	10 mg	2 x 5 mg	126	252 Tabletten mit je 5 mg

Kosten:

² Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Rabatt nach § 130 SGB V	Rabatt nach § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateronacetat	3 557,92 €	1,77 €	entfällt	3 556,15 €
Prednison ³	16,41 €	1,77 €	0,43 €	14,21 €
Prednisolon ³	15,10 €	1,77 €	0,33 €	13,00 €
Buserelin	1 009,85 €	1,77 €	55,30 €	952,78 €
Goserelin	1 013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	730,47 €	1,77 €	34,14 €	694,56 €
Triptorelin	927,62 €	1,77 €	50,75 €	875,10 €
Degarelix	545,78 €	1,77 €	29,61 €	514,40 €
Orchiektomie	2 635,15 € ⁴			2 635,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation				
Buserelin	1 009,85 €	1,77 €	55,30 €	952,78 €
Goserelin	1 013,23 €	1,77 €	55,49 €	955,97 €
Leuprorelin	730,47 €	1,77 €	34,14 €	694,56 €
Triptorelin	927,62 €	1,77 €	50,75 €	875,10 €
Degarelix	545,78 €	1,77 €	29,61 €	514,40 €
Orchiektomie	2 635,15 € ⁵			2 635,15 €
Maximale Androgenblockade				
Bicalutamid ⁶	156,34 €	1,77 €	11,50 €	143,07 €
Flutamid ⁶	37,33 €	1,77 €	2,08 €	33,48 €
Docetaxel in Kombination mit Predniso(lo)n				
Docetaxel	1397,30 € 160 mg, 1 DFL	1,77 €	175,44 €	1 220,09 €
Predniso(lo)n	Siehe oben			

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2018

³ Festbetrag nach § 35 SGB V

⁴ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.x; Fallpauschale M04D (Stand: Mai 2018)

⁵ Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.x; Fallpauschale M04D (Stand: Mai 2018)

⁶ Festbetrag nach § 35 SGB V

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 19. Januar 2017, eingegangen am 19. Januar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2017 statt.

Am 14. Dezember 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abirateronacetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2017 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 Abirateronacetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. März 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 24. April 2018 statt.

Mit Schreiben vom 25. April 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Mai 2018 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 22. Mai 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Juni 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. April 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	02. Mai 2018 15. Mai 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Juni 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken