

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Enzalutamid (Xtandi™)*

Astellas Pharma GmbH

## **Modul 3 A**

*Behandlung erwachsener Männer mit  
nicht-metastasiertem kastrationsresistentem  
Hochrisiko-Prostatakarzinom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	35
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	43
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	64
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	78
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	78
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	97
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	112
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	123
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	124
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	125
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	126
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	127
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC [National Collaborating Centre for Cancer 2014] .....	14
Tabelle 3-2: Definitionen zur Beschreibung der verschiedenen Krankheitsstadien des Prostatakarzinoms .....	17
Tabelle 3-3: Zusammenfassung der Studien mit Angaben zur Knochenmetastasen-freien Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.....	22
Tabelle 3-4: Übersicht der Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms .....	24
Tabelle 3-5: Vorhersage des Risikos eines positiven Knochenscans auf der Basis einer Voruntersuchung des PSA-Wertes und der PSA-Verdopplungszeit [Moreira 2015] .....	29
Tabelle 3-6: Verwendete Definitionen des Hochrisiko-nmCRPC in klinischen Studien .....	33
Tabelle 3-7: Übersicht über in Deutschland zugelassene Substanzen zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC .....	36
Tabelle 3-8: Zusammenfassung Empfehlungen aus Leitlinien zur Behandlung des nmCRPC.....	40
Tabelle 3-9: Zusammenfassung verfügbarer Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für Deutschland aus den RKI-Berichten sowie der Datenbankabfrage des RKI [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a, Robert Koch-Institut (RKI) 2010b, Robert Koch-Institut (RKI) 2012, Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017c, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b] .....	47
Tabelle 3-10: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2014 [Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017a, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b] .....	48
Tabelle 3-11: Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2023 .....	49
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-13: Zusammenfassung verfügbarer Quellen zur Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).....	54
Tabelle 3-14: Zusammenfassung verfügbarer Quellen zur Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms bei Vorliegen der Kastrationsresistenz .....	56
Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz .....	60
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	62
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	79
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	83

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	84
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-21: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enzalutamid.....	90
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels .....	91
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	94
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	95
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	96
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	97
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteilen von Enzalutamid..	106
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind.....	121
Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	125
Tabelle 3-30: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	125
Tabelle 3-31: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	126

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Grafische vereinfachte Darstellung der Stadien des Prostatakarzinoms hinsichtlich Symptomatik, Kastrationsresistenz und Metastasenbildung (modifiziert nach [Kohli 2010]).....	15
Abbildung 2: Progression des Krankheitsstatus beim Prostatakarzinom (modifiziert und übersetzt nach [Anantharaman 2017]) .....	18
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur Knochenmetastasierung oder Tod gemäß der PSA-Verdopplungszeit. [Smith 2005].....	21
Abbildung 4: Detektionsrate in Abhängigkeit des PSA-Wertes [Bluemel 2016] .....	28
Abbildung 5: (A) Relatives Risiko für das BMFS in Abhängigkeit der PSADT bei nmCRPC-Patienten* (Placebo-Arm); (B) Anteil an Patienten (Placebo-Arm) mit BMFS für die Gesamtpopulation sowie PSADT-Subgruppen [Smith 2013] .....	30
Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit für das Metastasen-freie Überleben basierend auf einer PSADT < 10 Monate versus ≥ 10 Monate nach einer radikalen Prostatektomie (p < 0,001). [Pound 1999] .....	30
Abbildung 7: Prostatakarzinom-spezifische Überlebenskurve nach Zeitpunkt eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. [Freedland 2005] .....	31
Abbildung 8: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen für die Jahre 1999–2014 in Deutschland [Robert Koch-Institut (RKI) 2017a] .....	44
Abbildung 9: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C61) des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2014/2015 je 100.000 (Europastandard) [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b] .....	45
Abbildung 10: Altersspezifische Erkrankungs-raten des Prostatakarzinoms je 100.000 Einwohner, ICD-10 C61, Deutschland 2013 – 2014. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b].....	46
Abbildung 11: Übersicht über die Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC .....	51
Abbildung 12: Übersicht über die Anzahl an Patienten in unterschiedlichen Zielgrößen (modifiziert nach [Pound 1999]) .....	58

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BMFS	Knochenmetastasen-freies Überleben
CgA	Chromogranin A
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CR <sub>CL</sub>	<i>Creatinine Clearance</i>
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
CUOG	<i>Canadian Urologic Oncology Group</i>
CYP	<i>Cytochrome P450</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DS	Dosierungsschemata
DSP	<i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EHR	<i>Optum Electronic Health Record</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOD	<i>Extent of disease</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy &amp; Oncology</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
EU	Europäische Union

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EU5	<i>European Union Five</i> (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien)
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMR	Geometrisches Mittel
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
GPRD	<i>General Practice Research Database</i>
HIFU	Hoch intensiver fokussierter Ultraschall
HSPC	Hormonsensitives Prostatakarzinom
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
INS	<i>International Normalised Ratio</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
IU	<i>International Unit</i>
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasiertes Hormonsensitives Prostatakarzinom
MRP	<i>Multidrug resistant-associated protein</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OATP	<i>Organic anion-transporting polypeptide</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PC	Prostatakarzinom
PCa	Prostatakarzinom
PCWG3	<i>Prostate Cancer Working Group 3</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PS	<i>Performance Status</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA-Verdopplungszeit
PSMA	Prostata-spezifische Membran-Antigen
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
THIN	<i>The Health Improvement Network</i>
TNM	<i>Tumor / Node / Metastasis</i>
UGT	<i>Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
US	<i>United States</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom“ [Astellas Pharma Europe B.V. 2018] leitet Astellas das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 10. August 2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-107). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017] Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 10.08.2017 zu folgendem Ergebnis:

*„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter Androgendeprivationstherapie fortgeschritten ist, ist:*

- *das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.“*

Die Geschäftsstelle erläutert, dass unter einer konventionellen Androgenentzugstherapie im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden wird. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017]

Der Indikationstext bei Zulassung lautet folgendermaßen:

„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.“ [Astellas Pharma Europe B.V. 2018]

Aus Sicht von Astellas hat die Konkretisierung des Zulassungstextes hinsichtlich Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung keinerlei Auswirkungen auf die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Leitlinien werden alle Patienten mit nmCRPC, ohne Unterscheidung zwischen Hochrisiko-Patienten und nicht-Hochrisiko-

Patienten, derzeit gleichermaßen mit einer ADT behandelt. Folglich geht Astellas von einer Übertragbarkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den konkretisierenden Zulassungstext aus.

Astellas stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu und legt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „...das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ dar.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 10. August 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-107) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017]

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 29.10.2018]. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Die Zielpopulation des vorliegenden Nutzendossiers besteht aus erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, welche ein hohes Risiko für eine Metastasierung aufweisen.

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse des Mannes. Es stellt die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar. Für das Jahr 2018 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) 60.700 Neuerkrankungen. Gleichzeitig ist das Prostatakarzinom auch die zweithäufigste krebsbezogene Todesursache bei Männern und war allein im Jahr 2015 für 13.900 Sterbefälle verantwortlich. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b] Die Ursachen der Prostataerkrankung sind bis heute weitgehend unklar. Das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, steigt z. B. mit zunehmendem Alter und bei familiärer Disposition. [Leitzmann 2012, Wirth 2018] Über 80 % der betroffenen Männer haben bei Diagnose ein Lebensalter von 60 Jahren überschritten. [Robert Koch-Institut (RKI) 2010b]

Wichtigste Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom sind die TNM-Klassifikation, das prostataspezifische Antigen (PSA-Wert) sowie der *Gleason-Score*. [Buhmeida 2006, Mottet 2018]

Die Einstufung von Ausdehnung und Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms wird nach der sogenannten TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien vorgenommen. Dabei steht „T“ für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, „N“ für die Beteiligung von Lymphknoten und „M0“ für das Fehlen von Fernmetastasen bzw. „M1“ für das Vorhandensein von Metastasen. Diese werden mit Buchstaben und Ziffern weiter präzisiert. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors wird unterschieden zwischen „Tumor klein und nicht tastbar“ (T1), „Tumor auf die Prostata lokal beschränkt“ (T2), „Tumor erstreckt sich über die Prostatakapsel hinaus“ (T3) und der „Tumor geht in andere Gewebe über“ (T4) (siehe Tabelle 3-1). [National Collaborating Centre for Cancer 2014]

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC [National Collaborating Centre for Cancer 2014]

Stadium		Beschreibung
<b>T1</b>		<b>Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar</b>
	T1a	Tumor in weniger als 5 % des Biopsie-Gewebes
	T1b	Tumor in mehr als 5 % des Biopsie-Gewebes
	T1c	Tumor wurde nach erhöhtem PSA-Wert durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert
<b>T2</b>		<b>Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom)</b>
	T2a	Tumor in weniger als 50 % eines Seitenlappens
	T2b	Tumor in mehr als 50 % eines Seitenlappens
	T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
<b>T3</b>		<b>Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom)</b>
	T3a	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei
	T3b	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus und in Samenblasen
	T4	Tumorausbreitung in Nachbarstrukturen oder nicht verschiebbar (fixiert)
<b>Lymphknotenmetastasen (N)</b>		
	N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten (Beckenlymphknoten)
	N1	Metastasen in benachbarten Lymphknoten
<b>Fernmetastasen (M)</b>		
	M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
	M1	Fernmetastasen vorhanden
	M1a	Metastasen in nicht benachbarten Lymphknoten
	M1b	Knochenmetastasen
	M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

„Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.“ [Wirth 2018] Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (Stadium T1-2 N0 M0) kann bei langsam progredientem Verlauf über einige Jahre unbemerkt bestehen. Die Überlebenschancen werden mit 91 % (Stand: 2014) über fünf Jahre bzw. 76 % (Zeitraum 2000 – 2002) über zehn Jahre angegeben. [Gondos 2007, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

Das PSA ist ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert wird und dem Ejakulat beigemischt ist. Seine Bildung wird von Androgenen gesteuert. Ein hoher PSA-Wert gilt als Hinweis auf krankhafte Veränderungen der Prostata (gut- oder bösartige). [Ozcan 2009] Ein Karzinom kann jedoch bei jedem Wert – auch bei normalen Werten – vorliegen. Trotzdem besitzt der PSA-Wert klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. [Wirth 2018] Der PSA-Wert und die PSA-Kinetik sind mit dem Risiko der Krankheitsprogression sowie Mortalität assoziiert. [Smith 2013] (weitere Ausführungen zum PSA siehe unter „Charakterisierung der Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC“ sowie „Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium sowie deren Detektion“, ab S. 20ff)

Neben der TNM-Klassifizierung kann der Tumor auch durch andere Einstufungssysteme beschrieben werden. [Mohler 2018] Der *Gleason-Score* wird zur histologischen Beurteilung verwendet und gibt, auf der Basis einer mikroskopischen Untersuchung, den Entdifferenzierungsgrad des Tumorgewebes an (Grad 1 am besten differenzierte Tumorzellen und Grad 5 am schlechtesten differenzierte Tumorzellen). Ein hoher Wert geht mit einer schlechteren Prognose einher. [Humphrey 2004]

Einen vereinfachten schematischen Überblick über den natürlichen Verlauf der Erkrankung sowie über die unterschiedlichen Krankheitsstadien gibt Abbildung 1.

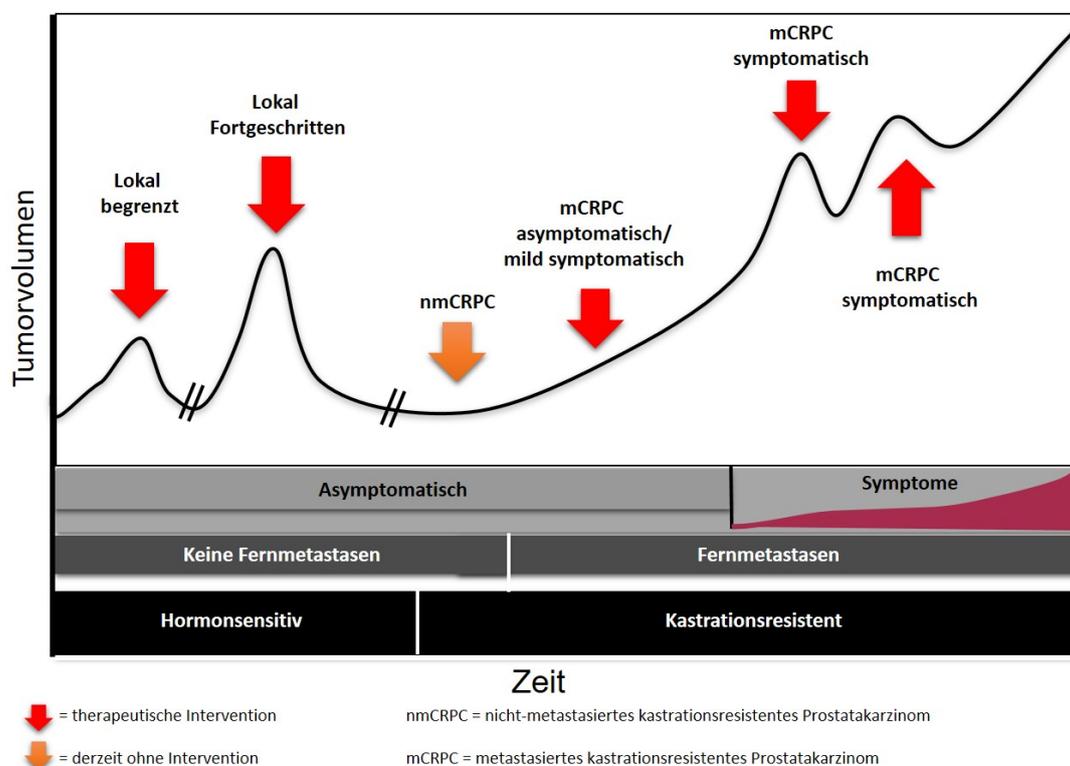


Abbildung 1: Grafische vereinfachte Darstellung der Stadien des Prostatakarzinoms hinsichtlich Symptomatik, Kastrationsresistenz und Metastasenbildung (modifiziert nach [Kohli 2010])

### Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Da das Tumorwachstum durch Androgene beeinflusst wird, werden Hormontherapeutika mit dem Ziel eingesetzt, das zirkulierende Testosteron unter Kastrationsniveau ( $< 50$  ng/dl) zu senken. Diese sogenannte Androgendeprivationstherapie (ADT) kann durch die Entfernung der Hoden (chirurgische Kastration) oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten (medikamentöse Kastration) erfolgen.

Nach einer ADT-Behandlungszeit von 1–3 Jahren kann es zu einem Tumorprogress kommen und das Prostatakarzinom wird kastrationsresistent. [Katzenwadel 2015]

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist generell gekennzeichnet durch den Anstieg der PSA-Spiegel trotz einer Androgendeprivationstherapie (ADT) und repräsentiert ein Krankheitsspektrum, welches Patienten ohne Metastasen oder Symptome bis hin zu Patienten mit Metastasen und einer signifikanten Schwächung aufgrund von Tumorsymptomen beinhaltet. [Saad 2010]

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist definiert als Progression der Erkrankung trotz eines Kastrationsspiegels von Testosteron. [Anantharaman 2017] Die *European Association of Urology* (EAU) – *European Society for Radiotherapy & Oncology* (ESTRO) – *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) – *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) definieren in ihrer gemeinsamen Leitlinie das kastrationsresistente Prostatakarzinom folgendermaßen:

Testosteronserumspiegel  $< 50$  ng/dl ( $< 1,7$  nmol/l) plus entweder:

- Biochemische Progression: Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen  $> 50$  % über dem Nadir (Tiefstwert) liegen und PSA-Wert  $> 2$  ng/ml.

oder

- Radiographische Progression: Neuauftreten von  $\geq 2$  Knochenmetastasen oder Vergrößerung von Weichteilmetastasen nach *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien. [Mottet 2018]

Eine Übersicht zu den spezifischen Definitionen der unterschiedlichen Krankheitsstadien innerhalb des Prostatakarzinoms kann der Tabelle 3-2 entnommen werden.

Tabelle 3-2: Definitionen zur Beschreibung der verschiedenen Krankheitsstadien des Prostatakarzinoms

Art der Erkrankung	Definition
Lokales Prostatakarzinom	Der Tumor befindet sich vollständig in der Prostata und hat sich noch nirgendwo im Körper verteilt. [Cancer Research UK 2016]
Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	Das Karzinom hat sich über die Kapsel der Prostata hinweg ausgebreitet und hat sich möglicherweise in die folgenden Lokalisationen verteilt: [Cancer Research UK 2016] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewebe um die Prostata</li> <li>• Samenblasen</li> <li>• Körperorgane in der Umgebung sowie zum Beispiel das Rektum oder der Blasenhal</li> <li>• Lymphknoten nahe der Prostatakapsel</li> </ul>
Hormonnaives Prostatakarzinom (nicht-metastasiert und metastasiert)	Das hormonnaive Prostatakarzinom zeichnet sich dadurch aus, dass zuvor keine Hormontherapie oder ADT stattfand [Moul 2015]
Hormonsensitives Prostatakarzinom (HSPC) (nicht-metastasiert und metastasiert)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Prostatakarzinom spricht noch auf eine ADT an [ASCO® Cancer.Net 2017], in An- oder Abwesenheit von Metastasen.</li> <li>• Es kann auch als kastrationssensitives Prostatakarzinom bezeichnet werden [Fizazi 2017]</li> </ul>
Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)	Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist definiert als Progression der Erkrankung trotz eines Kastrationsspiegels von Testosteron und kann vorliegen als eine oder jegliche Kombination eines kontinuierlichen Anstiegs des Serum-PSA-Spiegels, einer Progression der vorhandenen Erkrankung, oder dem Auftreten von neuen Metastasen. [Hotte 2010] <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein minimaler PSA-Wert von 1,0 ng/ml</li> <li>• Ein PSA-Anstieg, der &gt; 2 ng/ml höher als der Nadir des PSA liegt mit einer Zunahme die 25 % über dem Nadir liegt</li> <li>• Kastrationslevel von Testosteron &lt; 50 ng/dl (&lt; 1,7 nmol/l)</li> <li>• radiographischer Nachweis über das Nichtvorhandensein von Metastasen gemäß PCWG3 [Anantharaman 2017, Scher 2016]<sup>a</sup></li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemische Progression trotz eines Testosteronserumspiegel von &lt; 50 ng/dl und radiologisch nachweisbare Metastasen: [Mottet 2018]</li> <li>• Biochemische Progression: Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen &gt; 50 % über dem Nadir liegen und PSA-Wert &gt; 2 ng/ml.</li> <li>• Radiographische Progression: Neuauftreten von ≥ 2 Knochenmetastasen oder Vergrößerung von Weichteilmetastasen nach <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST)-Kriterien.</li> </ul> </li> </ul>
<p>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HSPC: Hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>.</p> <p>a: durch den breiteren Einsatz innovativer bildgebender Verfahren, wie z. B. PSMA-PET, befindet sich die Radiologie zur Identifizierung von Metastasen derzeit im Wandel. Anhand neuerer Technologien können Metastasen bzw. kleinste Metastasenherde bereits zu einem viel früheren Zeitpunkt identifiziert werden.</p>	

Wie Abbildung 2 verdeutlicht, ist das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (nmCRPC) ein klinisch deutlich abgegrenztes Krankheitsstadium, auch wenn nicht alle am Prostatakarzinom erkrankten Männer dieses Krankheitsstadium über die Zeit ihrer Erkrankung durchlaufen.

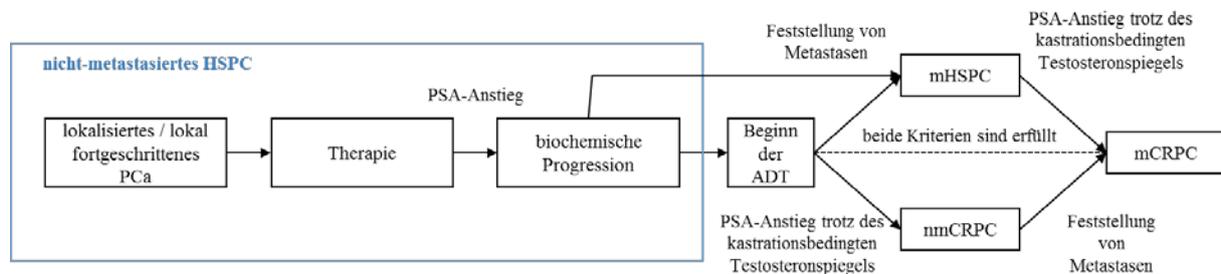


Abbildung 2: Progression des Krankheitsstatus beim Prostatakarzinom (modifiziert und übersetzt nach [Anantharaman 2017])

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HSPC: Hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: Metastasiertes Hormonsensitives Prostatakarzinom; PCa: Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifisches Antigen.

Im Fall einer biochemischen Progression der Erkrankung nach lokaler Therapie werden die Patienten in der Regel mittels einer Androgendeprivationstherapie behandelt. [Hong 2014, Tombal 2012] Während die Stadien des Prostatakarzinoms vor Beginn der Androgendeprivationstherapie in manchen Fällen als hormonnaives Prostatakarzinom bezeichnet werden, handelt es sich ab Beginn der Androgendeprivationstherapie um ein hormonsensitives Prostatakarzinom (HSPC). [Rydzewska 2017] Ein Großteil der Patienten, die einen Progress nach einer lokalen Therapie erfahren, weisen keine Metastasen auf. [Tombal 2012] Kjölhede et al. (2017) berichten, dass Metastasen bei 28 % der Patienten mit biochemischer Progression und nachfolgender radikaler Prostatektomie auftreten. [Kjölhede 2015] Die Androgendeprivationstherapie als alleinig angewandte Behandlungsmethode zeigt keine kurative Wirkung, deshalb erfährt ein Teil der Patienten mit nicht-metastiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom einen Progress und wird resistent gegenüber der Kastration. Das bedeutet, dass sich bei diesem Patientenkollektiv die Erkrankung zu einem nicht-metastierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom entwickelt (nmCRPC). [Tombal 2012] Männer mit nicht-metastiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom weisen dabei eine schlechtere Prognose und ein höheres Risiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen auf als im hormonsensitiven Stadium. [Moreira 2016] Treten bei der Patientengruppe mit nmCRPC Metastasen auf, liegt ein metastasiertes Prostatakarzinom vor. Patienten mit biochemischer Progression, welche noch keine Kastrationsresistenz aufweisen, aber Metastasen entwickeln, erfahren einen Progress zu einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom.

Welches Krankheitsstadium bei den Patienten nachgewiesen werden kann, ist dabei abhängig von der verwendeten Diagnostik. So lassen sich insbesondere bei Verwendung der seit kurzem verfügbaren prostataspezifischen Membranantigen – Positronen-Emissions-Tomographie (PSMA-PET) aufgrund der höheren Sensitivität im Vergleich zu den

Standarddiagnostika (CT und MRT) bereits viel früher Metastasen identifizieren. Anstatt einem nicht-metastasierten CRPC (Metastasengröße unterhalb der Nachweisgrenze von CT/MRT) werden die Patienten durch den Nachweis von Metastasen < 8 mm nunmehr dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugeordnet. Gemäß Literatur sind 80 % aller Lymphknotenmetastasen kleiner als 8 mm und mittels CT und MRT werden Lymphknoten erst ab einer Vergrößerung von 15 mm als sicher metastatisch bezeichnet. Spezifisch in diesen Fällen kann das PSMA-PET weitere Informationen liefern, da es bereits im CT und MRT noch nicht auffällige Metastasenherde nachweisen kann. [Furth 2017] Folglich kommt der zugrundeliegenden Diagnostik bzw. den neueren Verfahren (z. B. PSMA-PET) eine besondere Bedeutung zu (detaillierte Ausführungen finden sich im nachfolgenden Unterabschnitt „Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium sowie deren Detektion“). Aufgrund dieser Entwicklung ist davon auszugehen, dass die Patientenpopulation mit nmCRPC bei breiterem Einsatz des PSMA-PET in Zukunft rückläufig sein wird.

Derzeit ist jedoch kein fixer zeitlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Metastasen und der Entstehung der Kastrationsresistenz nachgewiesen – abhängig von der Behandlungspraxis können sowohl Metastasen als auch Kastrationsresistenz zuerst auftreten. Ein früher Beginn einer Kastrationstherapie kann zu einer Resistenz vor der Entwicklung von Metastasen führen. Dagegen kann eine späte Initiierung einer Kastrationstherapie bedeuten, dass die Patienten bereits weiter in der Krankheitsprogression sind und folglich eine höhere Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Metastasen zum Zeitpunkt des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms aufweisen. [Kirby 2011]

### Charakterisierung der Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC

Wird ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom diagnostiziert, so wird lediglich bei einer geringen Anzahl an Patienten (circa < 20 %) eine nicht-metastasierte Erkrankung festgestellt. [Inoue 2009]

Bisher untersuchen nur sehr wenige klinische Studien das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom. Dies geht unter anderem auch damit einher, dass das Stadium des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms als eine neue relevante Zielindikation des CRPC betrachtet wird. [Tomaszewski 2017] Nichtsdestotrotz hat sich in den letzten Jahren ein immenser Fortschritt hinsichtlich der nmCRPC-Indikation ergeben, welcher sich unter anderem in den Zulassungen von Enzalutamid (13.07.2018) und Apalutamid (14.02.2018) bei der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) und erwarteten Zulassungen bei der *European Medicines Agency* (EMA) widerspiegelt. [Smith 2018a]

Das nmCRPC wird als ein hoch heterogenes Krankheitsstadium angesehen, indem einige Männer ein sehr langsames Voranschreiten der Erkrankung aufweisen und andere eine raschere Progression der Erkrankung sowie die Entwicklung von Metastasen erfahren. [Anantharaman 2017] Dies bedeutet, dass im Stadium des nmCRPC zwischen Patienten mit einem niedrigen (langsames Voranschreiten) bzw. hohen Risiko (rasche Progression) für eine Metastasierung unterschieden werden muss (siehe Unterabschnitt „Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium sowie deren Detektion“). Wie anhand eines konzeptionellen Modells gezeigt werden konnte, leiden die Patienten mit nmCRPC unter keinen bzw. nur wenigen Symptomen. [Tomaszewski 2017] Folglich zeichnen sich diese Patienten gewöhnlich durch ein asymptomatisches Krankheitsbild mit keinen bis nur geringen Schmerzen und einem generell guten Gesundheitszustand aus, bis auf die Symptome, die aus den Nebenwirkungen der ADT resultieren können. [Tomaszewski 2017, Tombal 2012]

Hinweise zu den Patienten mit nmCRPC können vor allem aus klinischen Studien gewonnen werden. [Rozet 2016] Die Placebo-Behandlungsarme von drei Studien (zu den Studiencharakteristika siehe Tabelle 3-3) deuten darauf hin, dass die mediane Knochenmetastasen-freie Zeit (Zeit bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen oder Tod) bei 25–30 Monaten liegt. [Smith 2011, Smith 2005, Smith 2012a] Die Studie von Smith (2012) untersuchte ausschließlich Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen, welche meistens eine der ersten Metastasen-Lokalisationen beim CRPC darstellt. [Halabi 2016] nmCRPC-Patienten mit einem hohen Risiko für eine Knochenmetastase wurden dabei in der Studie von Smith et al. aus dem Jahr 2012 über einen PSA-Wert  $\geq 8$  ng/ml und/oder eine PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monaten definiert. [Smith 2012a] In einer Subauswertung wurde darüber hinaus die Wirksamkeit von Denosumab gegenüber Placebo in der Gruppe mit dem höchsten Risiko für eine Knochenmetastase, definiert als eine PSA-Verdopplungszeit von < 6 Monaten, untersucht. Diese Subgruppe mit einem besonders hohen Risiko (PSADT < 6 Monate) machte einen Anteil in Höhe von 59,1 % (846/1.432 Patienten) der Hochrisiko-Population aus. Die Patienten im Placebo-Arm mit einer PSADT von < 6 Monaten wiesen eine um 6,5 Monate

verkürzte Knochenmetastasen-freie Zeit gegenüber der Placebo-Patienten der Gesamtgruppe auf. [Smith 2012b] Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten mit einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Knochenmetastase (siehe auch Abbildung 3 einschließlich der Berücksichtigung von Todesfällen) besitzen. [Smith 2005, Smith 2012b] Die beiden anderen Studien von Smith zeigten außerdem, dass Knochenmetastasen bei 33–46 % der Patienten nach zwei Jahren aufgetreten sind. [Smith 2005, Smith 2012a]

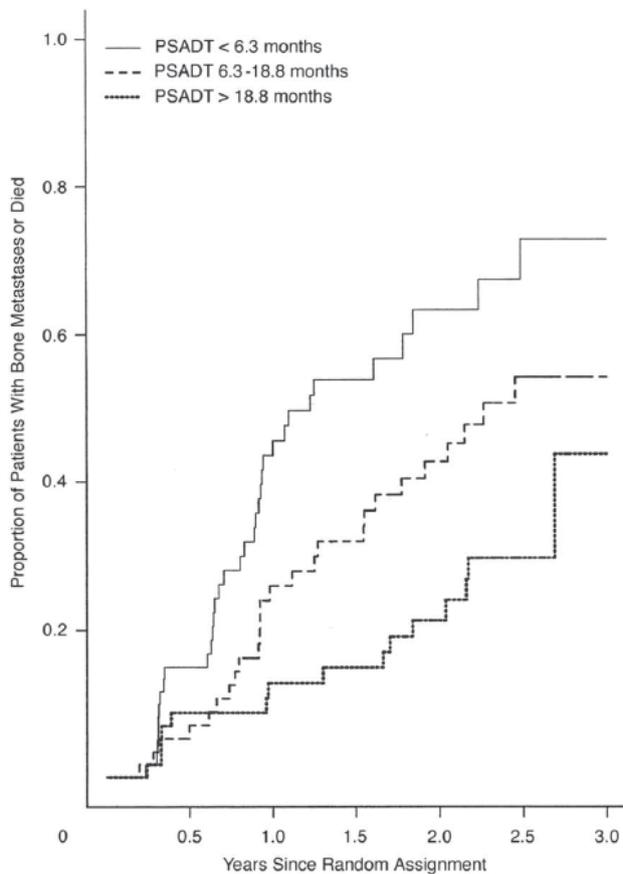


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur Knochenmetastasierung oder Tod gemäß der PSA-Verdopplungszeit. [Smith 2005]

Auch gemäß der Publikation von Tombal et al. ist bei 33 % der Patienten mit nmCRPC-Diagnose zu erwarten, dass diese innerhalb von zwei Jahren Metastasen entwickeln. [Tombal 2012] Weiterhin wurde in einer retrospektiven Datenanalyse eines auf die Behandlung von Tumorkrankheiten spezialisierten Krankenhauses ermittelt, dass 56 % der Männer drei Jahre nach der Diagnose des CRPC Metastasen (Knochenmetastasen = 89 %; viszerale Metastasen = 8 %, Lymphknotenmetastasen = 17 %) aufwiesen. Die metastasen-freie Überlebensrate nach zwei Jahren des CRPC lag dabei bei 65 %. [Moreira 2016] Die Tabelle 3-3 gibt eine Übersicht zu den identifizierten Studien einschließlich derer

Charakteristika und Angabe des prozentualen Anteils. Hierbei ist anzumerken, dass bei den in der Tabelle genannten Studien das PSMA-PET (noch) nicht weitläufig eingesetzt wurde. Somit ist davon auszugehen, dass die dort genannten Prozentangaben auf einer Überschätzung des Metastasen-freien Überlebens beruhen.

Tabelle 3-3: Zusammenfassung der Studien mit Angaben zur Knochenmetastasen-freien Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil bzw. Median
<b>Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit</b>			
[Moreira 2016]	Retrospektive Studie einer Krankenhauskohorte ( <i>Shared Equal Regional Cancer Hospital cohort</i> ) mit 458 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten <u>Ziel:</u> Identifizierung von Prädiktoren für die Zeit bis zur Metastase	Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit nach: 1 Jahr 2 Jahren 3 Jahren 4 Jahren 5 Jahren seit Diagnose des CRPC	79 % 65 % 52 % 47 % 41 %
[Smith 2005]	Studie mit 201 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes von Zolendronsäure auf die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase.	Mediane Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit in Monaten	30 Monate
[Smith 2011]	Studie mit 331 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes auf die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase.	Mediane Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit in Monaten	25 Monate
[Smith 2012a]	Studie mit 1.432 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten mit hohem Risiko für Knochenmetastasen <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes von Denosumab auf die Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit	Mediane Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit in Monaten im Kontrollarm (Placebo)	25,2 Monate
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom.			

Ebenso stehen bezüglich der Lebenserwartung dieses Patientenkollektivs aus den publizierten klinischen Studien nur limitierte Informationen zur Verfügung. Aus der klinischen Studie von Smith et al. (2012) geht ein medianes Überleben von 44,8 Monaten bei Placebo-behandelten Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC hervor. In weiteren drei Studien lag die

Mortalitätsrate für das nmCRPC nach zwei Jahren bei rund 20 %. [Miller 2013, Smith 2011, Smith 2005] Demgegenüber resultiert aus einer datenbankbasierten Studie (1983–2013) für Patienten mit mCRPC ein medianes Überleben ab Metastasierung von lediglich 13 Monaten. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass diese mediane Überlebenszeit im Vergleich zu anderen Studien sehr gering ausfällt und generell bei Patienten mit mCRPC heutzutage ein medianes Überleben von zwei bis drei Jahren angenommen werden kann. [Moreira 2017, Smith 2012a] In Tabelle 3-4 sind darüber hinaus noch Überlebenszeiten für das CRPC ausgewiesen. Diese variieren von 8,6 bis 30 Monate. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Datenbasis überwiegend über 15 Jahre alt ist und neue Therapieoptionen (wie z. B. Enzalutamid [prä-Chemo: Median 32,4 Monate; post-chemo: Median 18,4 Monate] und Abirateronacetat [prä-Chemo: Median 35,3 Monate; post-chemo: Median 15,8 Monate], welche einen nachweislichen Überlebensvorteil bei mCRPC bieten) noch nicht Gegenstand der Studien waren. Unabhängig davon besteht ein negativer Einfluss des nmCRPC auf das Überleben der Patienten sowie eine mit der Symptomatik assoziierte Beeinträchtigung des Alltags der Patienten. [Tomaszewski 2017]

Tabelle 3-4: Übersicht der Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Median bzw. Mittelwert (SD)
<b>Überleben bei Vorliegen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms</b>			
[Kirby 2011] Prozentwerte basieren auf [Berruti 2005, Chin 2010, Hwang 2004, Inoue 2009, Soerdjbalie-Maikoe 2004]	Systematische Literaturrecherche mit zwölf relevanten Studien, welche insgesamt 71.179 Patienten mit Prostatakarzinom umfassen	Mediane Überlebensdauer in Monaten seit der Diagnose des CRPC	14
[Berruti 2005]	Studie mit 200 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten in der Sekundärversorgung	Mediane Überlebensdauer in Monaten seit der ersten Chemotherapie nach der Diagnose des CRPC	14,5
[Chin 2010]	Studie mit 88 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten in der Sekundärversorgung	Mediane Überlebensdauer in Monaten seit der Diagnose des CRPC (12,4–20,5 Monate)	15,9
[Hwang 2004]	Retrospektive Kohortenstudie mit 89 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten in der Sekundärversorgung	Mediane Überlebensdauer in Monaten seit der Diagnose des CRPC (0,6–67 Monate)	13
[Inoue 2009]	Studie mit 151 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Mediane Überlebensdauer in Monaten seit der Diagnose des CRPC und gleichzeitigem Vorliegen von Knochenschmerzen (65 Patienten)	18
		Mediane Überlebensdauer in Monaten seit der Diagnose des CRPC und dem Fehlen von Knochenschmerzen (81 Patienten)	30
[Soerdjbalie-Maikoe 2004]	Studie mit 84 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten in der Sekundärversorgung	Durchschnittliche Überlebensdauer in Monaten seit der Diagnose des CRPC	8,6±10,6
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom.			

Auch in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten mit nmCRPC liegt nur eine geringe Anzahl an Studien vor. [Hechmati 2012, Tomaszewski 2017] In der Studie von Tomaszewski et al. aus dem Jahr 2017 wurden die Anzeichen und Symptome der nmCRPC-Patienten und die Einflüsse auf das tägliche Leben in einem dreistufigen Prozess (Literaturreview, Ärzteinterviews und Patienteninterviews) untersucht. Die Patienteninterviews wurden dabei anhand der *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) PRO Good Research Practices Task Force Report* durchgeführt. Mittels der

Literaturrecherche konnten maßgeblich Harn-, Darm- und sexuelle Symptome identifiziert werden. Die durch das Prostatakarzinom direkt resultierenden Harnwegssymptome sind unter anderem häufige Miktion, Schwierigkeiten/Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin (Hämaturie). Die Ärzte merkten an, dass die häufigsten Symptome, welche von den Patienten berichtet werden, erektile Dysfunktion, Verlust an sexueller Lust oder Interesse, Inkontinenz, Harndrang und Hitzewallungen einschließen. In den Patienteninterviews wurde die hohe Häufigkeit einer erektilen Dysfunktion, Verlust der Libido, Harndrang und Inkontinenz bestätigt. Die seitens der Patienten am häufigsten zum Ausdruck gebrachten negativen Aspekte sind die Notwendigkeit einer Überwachung der Harnhäufigkeit, Beeinträchtigung/Beschränkung der täglichen Aktivitäten sowie die Frustration oder Angst über die Diagnose, die Symptome oder die Behandlung. Die Autoren schlussfolgern, dass die größten Bedenken, welche mit dem nmCRPC assoziiert sind, mit einer Entleerung der Blase und einer sexuellen Dysfunktion in Zusammenhang stehen.

In einer weiteren Studie zeigte sich bei Patienten im nicht-metastasierten Stadium sowie mit hohem Risiko eine Metastase zu entwickeln (definiert als *Gleason-Score*  $\geq 8$ , oder PSA-Wert  $\geq 8$  ng/ml, oder PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate, oder lokale Therapie zusätzlich zur systemischen Medikation) eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, als bei denjenigen Patienten mit einem mCRPC. [Hechmati 2012] Folglich ist es wichtig zu berücksichtigen, dass der Übergang zum mCRPC einen beträchtlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität mit sich bringt.

Zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist die Behandlung mit einer Androgendeprivationstherapie weit verbreitet. [Liede 2016] Zum Zeitpunkt der Zweitlinienbehandlung – nach einer ADT über einen langen Zeitraum hinweg – leiden diese Patienten bereits unter Hitzewallungen, Fatigue, sexueller Dysfunktion sowie an weiteren nicht näher charakterisierten Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Gesundheit und Kognition. Weiterhin erfahren die Patienten schädliche Einflüsse auf den Körperaufbau einschließlich des Verlusts an Muskelmasse sowie der Knochengesundheit. [Rosario 2016, Tomaszewski 2017] In einer weiteren Studie wird geschlossen, dass eine ADT das Risiko für eine Adipositas erhöht sowie die Insulin-Sensitivität erniedrigt. Damit einhergehend ist eine ADT mit einer höheren Inzidenz an Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. [Saylor 2009, Saylor 2013] Darüber hinaus erhöht eine ADT das Risiko um 23 % für eine Depression und einer stationären psychiatrischen Behandlung bei älteren Patienten mit lokalem Prostatakarzinom, welches mit längerer Dauer einer ADT weiter ansteigt. [Dinh 2016] Das nmCRPC wird seit langem als das klinische Stadium mit dem höchsten Risiko für eine Progression zum metastasierten CRPC in Betracht gezogen, welches bessere Behandlungsoptionen sowie lebensverlängernde Strategien notwendig macht. [Anantharaman 2017]

Die Progression vom nicht-metastasierten zum metastasierten Stadium ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [Merseburger 2013, Sullivan 2007] verbunden sowie mit einem höheren Mortalitätsrisiko. Weiterhin werden bei 80 % der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom

Knochenmetastasen diagnostiziert, wodurch die betroffenen Patienten oftmals unter Schmerzen in den Knochen, Frakturen, Rückenmarkskompression, Wirbeleinbrüchen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts leiden. [Howard 2016, Kirby 2011] Das Vorhandensein von Knochenmetastasen führt häufig zur Notwendigkeit weiterer systemischer Behandlungsmethoden, inklusive der Chemotherapie. [Smith 2013] Auch wenn eine Chemotherapie den Patienten mit CRPC Überlebensvorteile schafft und palliativ wirkt, kann sie schwächende oder sogar lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen, welche der Überwachung bedarf. [Singer 2012]

Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung bei Patienten die Progression der Erkrankung zu einem metastasierten Stadium hinauszuzögern und dadurch die Lebenserwartung, Lebensqualität sowie den guten Gesundheitszustand der Patienten zu erhalten. Dies spiegelt sich auch in den Aussagen der derzeit gültigen AWMF-Leitlinie wider: Ziele der Therapie im Krankheitsstadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (palliative Therapiesituation) sind *„die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen.“* [Wirth 2018]

### Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium sowie deren Detektion

In der klinischen Praxis bedeutet die Diagnose einer Metastase die Veränderung des Krankheitsstatus von M0 zu M1. [Rozet 2016] Bei den meisten Patienten bildet dabei das kastrationsresistente Prostatakarzinom zuerst Metastasen in den Knochen. Die Bildgebung bei Patienten mit nmCRPC erfolgt dabei in der Praxis auf unterschiedliche Weise. Von hoher Bedeutsamkeit ist jedoch, dass die Metastasen so früh wie möglich und mit verlässlicher Technik erkannt werden, sodass die Überwachung des Ansprechens der Behandlung hinsichtlich des Primärtumors und der Metastasen gewährleistet werden kann. [Tombal 2012]

Angesichts der schlechten Prognose des metastasierten CRPC [Frieling 2015] sowie der nicht mehr kurativen Form des Prostatakarzinoms [Anantharaman 2017], ist es insbesondere wichtig, die Identifizierung derjenigen Patienten zu verbessern, bei welchen eine hohe Wahrscheinlichkeit existiert, dass sie einen Progress zur metastasierten Erkrankung erfahren. [Metwalli 2014] Zudem ist eine Risikostratifizierung notwendig, um zu bestimmen, wie engmaschig Patienten beobachtet werden sollten, sodass diese so frühzeitig wie möglich lebensverlängernde Behandlungen erhalten und zum anderen Kosten unnötiger Bildgebungen von Patienten mit geringem Risiko vermieden werden können. [Howard 2017] Die am häufigsten verbreitete Methode zur Detektion von Metastasen des Prostatakarzinoms ist die Knochenszintigrafie, welche jedoch von geringerer Sensitivität als die Durchführung einer Magnetresonanztomografie zur Detektion von Knochenmetastasen sein kann. Da Knochenszintigrafien kostenintensiv sind und potenziell Angst verursachen, sollten idealerweise lediglich Patienten mit hohem Risiko für die Bildgebung ausgewählt werden. Aktuell liegen jedoch Daten hinsichtlich der Identifizierung von Metastasen bei Männern mit

nmCRPC, die ein hohes Risiko für einen positiven Knochenscan aufweisen, nur in limitierter Form vor. [Freedland 2016] Ungefähr 5 bis 10 % der Prostatakarzinom-Patienten entwickeln viszerale Fernmetastasen, die anhand einer Computertomographie diagnostiziert werden müssen. [Rozet 2016] Die multimodale Bildgebung bietet mit höchster Wahrscheinlichkeit die vollständigste Detektion der Erkrankung. Zudem müssen ältere prognostische Modelle zur Vorhersage einer metastasierten Erkrankung überarbeitet und angepasst werden, da stetig mehr Patienten immer früher einem späteren Therapiestadium zugeordnet werden. [Morris 2018]

Durch die Weiterentwicklung der bildgebenden Diagnostik ergeben sich neue Perspektiven für Patienten mit nmCRPC. Insbesondere ist hierbei die Einführung des in Deutschland entwickelten PSMA-PETs zu nennen. Dabei handelt es sich um eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET), welche an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) bindet. Das PSMA-PET gilt im Vergleich zu den bisherigen bildgebenden Techniken als die sensitivste Methode, die insbesondere die Chance der Detektion von Metastasen deutlich erhöht. [Mottet 2018] Mittels PSMA-PET ist es möglich sogar kleinste Ansammlungen an Tumorzellen mit einer hohen Sensitivität sichtbar zu machen, was eine häufigere und vor allem frühere Detektion von Metastasen beim Prostatakarzinom ermöglicht. In der Studie von Bluemel et al. aus dem Jahr 2016 wurde die Detektionsrate des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei Patienten mit biochemischen Rezidiv untersucht, welche insgesamt bei 85,6 % lag. Darüber hinaus konnte in der Studie nachgewiesen werden, dass mittels des PSMA-PET noch bei 43,8 % der Patienten mit einem negativen  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT-Test ein biochemisches Rezidiv nachgewiesen werden konnte (siehe Abbildung 4). [Bluemel 2016] Dieser Effekt spiegelt sich auch in der Studie von Yu et al. aus dem Jahr 2014 wider, in der gezeigt werden konnte, dass der PSMA-Tracer die höchste Wahrscheinlichkeit für die Detektion jeglicher Erkrankung aufweist. [Yu 2014]

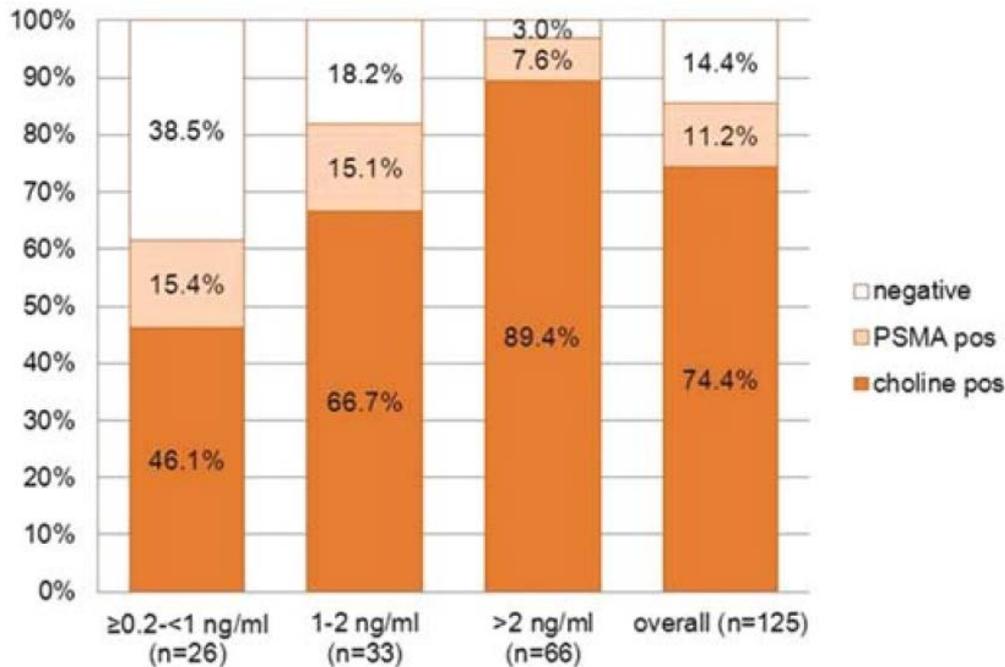


Abbildung 4: Detektionsrate in Abhängigkeit des PSA-Wertes [Bluemel 2016]

Diese diagnostische Innovation setzt von daher genau an derselben Stelle im Therapiealgorithmus an wie die aktuelle Indikationserweiterung von Enzalutamid: am Übergang von nmCRPC zu metastasierten Patienten. So geht es bei Enzalutamid darum, die Metastasierung zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Mithilfe des PSMA-PETs werden die Metastasen in einem sehr frühen Stadium bereits erfasst, sodass eine patientenindividuelle Anpassung der therapeutischen Strategie möglich ist.

Auch wenn diese vielversprechende bildgebende Technologie derzeit in den Leitlinien für den Versorgungsalltag noch nicht routinemäßig empfohlen wird, so ist doch davon auszugehen, dass sie künftig im Versorgungsalltag eine größere Rolle spielen wird. Erste explorative Daten vom Universitätskrankenhaus Zürich berichten von einer Metastasen Detektionsrate von 80 % im untersuchten Kollektiv mit PSA-Rezidiv. [Kranzbühler 2016] Viele der im heutigen Versorgungsalltag als M0 N0 charakterisierten Patienten weisen bei genauerer Untersuchung bereits Metastasen auf. Von daher ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten mit nmCRPC künftig geringer wird.

Die drei zuvor angeführten Placebo-Studien an Männern mit nmCRPC deuten darauf hin, dass die wichtigsten Prädiktoren für einen positiven Nachweis einer Knochenmetastase der PSA-Wert sowie die PSA-Kinetik sind. [Smith 2011, Smith 2005, Smith 2013] Beide, der absolute PSA-Wert zu Baseline und die PSA-Kinetik, sind mit dem Risiko der Krankheitsprogression sowie der Mortalität assoziiert. [Smith 2013] Einige Studien, die in nmCRPC-Populationen durchgeführt wurden, zeigten, dass ein höherer PSA-Wert und/oder PSA-Geschwindigkeit sowie eine kürzere PSA-Verdopplungszeit (*PSA doubling time* [PSADT]) eine kürzere Zeit bis zur Entwicklung einer Knochenmetastase vorhersagten.

[Howard 2017, Moreira 2015, Smith 2011, Smith 2005] Auch wenn manche dieser Studien die PSA-Geschwindigkeit untersuchten, wurden die PSA-Werte in Logarithmen transformiert, was mathematisch der Analyse der PSA-Verdopplungszeit gleichzusetzen ist. [Howard 2017]

Die PSA-Verdopplungszeit ist ein wichtiges Merkmal für die Aggressivität des Prostatakarzinoms: Eine kürzere PSA-Verdopplungszeit korreliert mit schlechteren Krankheitsresultaten in vielen verschiedenen Stadien der Erkrankung. [Howard 2017] Die *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG3) empfiehlt die PSA-Verdopplungszeit bei Patienten mit nmCRPC zu dokumentieren. Sie empfiehlt ebenso die Fokussierung der Arzneimittelentwicklung für Patienten mit kürzerer PSA-Verdopplungszeit, welche das größte Risiko für die Entwicklung von diagnostizierbaren Metastasen oder Symptomen aufweisen sowie aufgrund des Tumors zu versterben. [Scher 2016]

Moreira et al. (2015) entwickelten eine Tabelle, anhand welcher das Risiko eines positiven Knochenscans auf der Basis einer Voruntersuchung des PSA-Wertes und der PSA-Verdopplungszeit vorhergesagt werden kann (siehe Tabelle 3-5). [Moreira 2015] Die Werte innerhalb der Tabelle geben dabei den positiven Anteil an Knochenscans wieder. Das Risiko für einen positiven Knochenscan steigt demnach mit kürzerer PSA-Verdopplungszeit sowie mit dem Anstieg des PSA-Wertes.

Tabelle 3-5: Vorhersage des Risikos eines positiven Knochenscans auf der Basis einer Voruntersuchung des PSA-Wertes und der PSA-Verdopplungszeit [Moreira 2015]

PSADT (Monate)	PSA (ng/mL)			
	< 5	5–14,9	15–49,9	≥ 50
≥ 15	6 % (4–8)	11 % (9–14)	22 % (18–28)	47 % (40–54)
9–14,9	6 % (4–10)	12 % (10–14)	24 % (22–26)	49 % (46–52)
3–8,9	8 % (5–14)	16 % (13–18)	30 % (27–33)	57 % (53–60)
< 3	12 % (8–19)	22 % (19–25)	40 % (37–42)	67 % (64–69)

In einer explorativen Analyse der Studiendaten zu Denosumab (120 mg) gegenüber Placebo wurde auf Basis von 1.432 Patienten mit nmCRPC der Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der PSA-Verdopplungszeit mit dem Knochenmetastasen-freien Überleben (BMFS) untersucht. Auf Basis einer Auswertung im Placebo-Arm konnte gezeigt werden, dass eine kürzere PSA-Verdopplungszeit mit einem kürzeren BMFS einhergeht (siehe Abbildung 5 (B)). Das Risiko Knochenmetastasen zu entwickeln oder zu versterben stieg zudem an, wenn die PSA-Verdopplungszeit sich unter 8 Monate verringerte (siehe Abbildung 5 (A)). [Smith 2013]

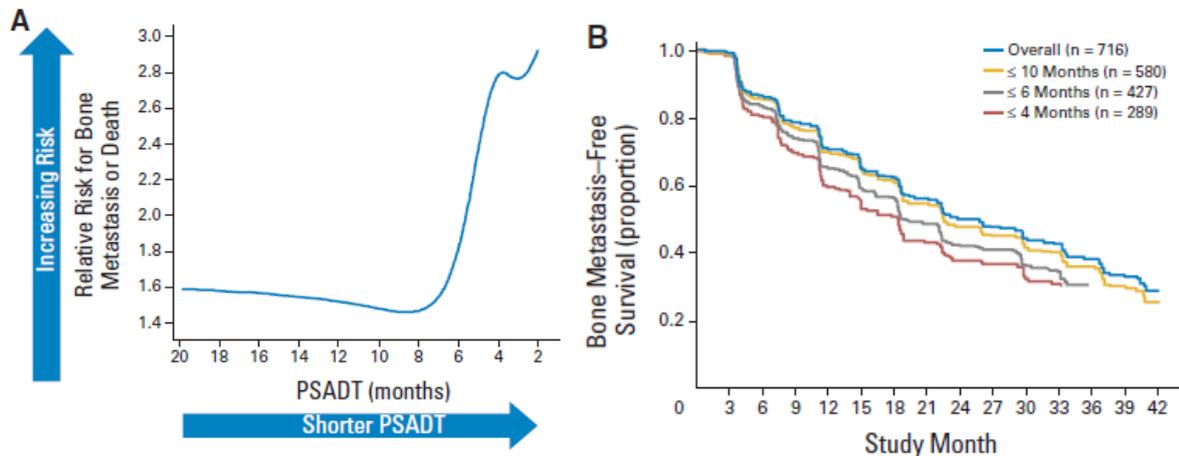


Abbildung 5: (A) Relatives Risiko für das BMFS in Abhängigkeit der PSADT bei nmCRPC-Patienten\* (Placebo-Arm); (B) Anteil an Patienten (Placebo-Arm) mit BMFS für die Gesamtpopulation sowie PSADT-Subgruppen [Smith 2013]

\*y-Achse: ansteigendes Risiko; x-Achse: PSA-Verdopplungszeit zu Studienbeginn als kontinuierliche Variable. Aus praktischen Gründen beginnt die x-Achse zum Zeitpunkt 20 Monate und endet bei der Verdopplungszeit von zwei Monaten.

BMFS: Knochenmetastasen-freies Überleben; PSADT: PSA-Verdopplungszeit.

Wie sich der Abbildung 5 entnehmen lässt war – verglichen mit der Gesamtpopulation (25,2 Monate) – das BMFS bei Patienten mit einem PSADT  $\leq 10$  Monate ungefähr drei Monate (22,4 Monate) kürzer. Hinsichtlich der Patienten mit einer PSADT  $\leq 6$  Monate sogar sieben Monate (18,7 Monate) kürzer. [Smith 2013] In einer Studie von Pound et al. zeigt sich auch bereits bei einer PSADT  $< 10$  Monate versus  $\geq 10$  Monate ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Metastasen-freien Überlebens (siehe Abbildung 6). [Pound 1999]

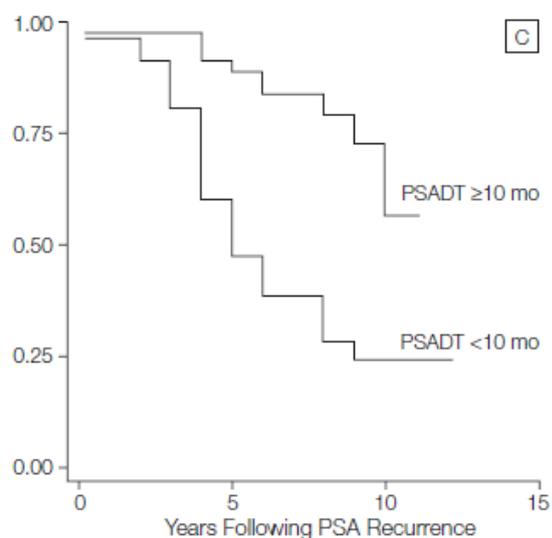


Abbildung 6: Wahrscheinlichkeit für das Metastasen-freie Überleben basierend auf einer PSADT  $< 10$  Monate versus  $\geq 10$  Monate nach einer radikalen Prostatektomie ( $p < 0,001$ ). [Pound 1999]

In der Studie von Lin et al. wurde im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf den Daten der *Optum Electronic Health Record* (EHR) Datenbank (2007–2016) die Beziehung zwischen der PSA-Verdopplungszeit und des Metastasen-freien Überlebens sowie Gesamtüberlebens untersucht. Bei 901 identifizierten Patienten mit einem nmCRPC wurde eine mediane PSADT von 7 Monaten gemessen. Das Metastasen-freie Überleben betrug 89 %, 60 % und 47 % in Jahr 1, Jahr 3 und Jahr 5. Männer mit einer PSADT < 6 und 6-18 Monaten wiesen dabei ein um 50 % höheres Risiko für eine kürzere Metastasen-freie Zeit als Männer mit einer PSADT > 18 Monate auf. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lag der Anteil bei 87 %, 64 % und 57 % im Jahr 1, Jahr 3 und Jahr 5. Auch hier war eine kürzere PSA-Verdopplungszeit mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Männer mit nmCRPC und einer gleichzeitig kürzeren PSADT ein signifikant kürzeres Metastasen-freies Überleben und Gesamtüberleben aufweisen, verglichen zu Männern mit einer längeren PSADT. Folglich zählt die PSA-Verdopplungszeit zu einem wichtigen Prädiktor einer Krankheitsprogression im Stadium des nmCRPC. [Lin 2017]

Eine kurze PSA-Verdopplungszeit sowie ein hoher *Gleason-Score* sind jedoch nicht nur mit einer kurzen Zeit bis zur Metastasierung assoziiert, sondern ebenfalls mit einer höheren prostatakarzinom-spezifischen Mortalität. Darüber hinaus stellt auch ein biochemisches Rezidiv innerhalb von drei Jahren nach Operation ein Prädiktor für eine höhere prostatakarzinom-spezifische Mortalität dar (Abbildung 7). [Freedland 2005]

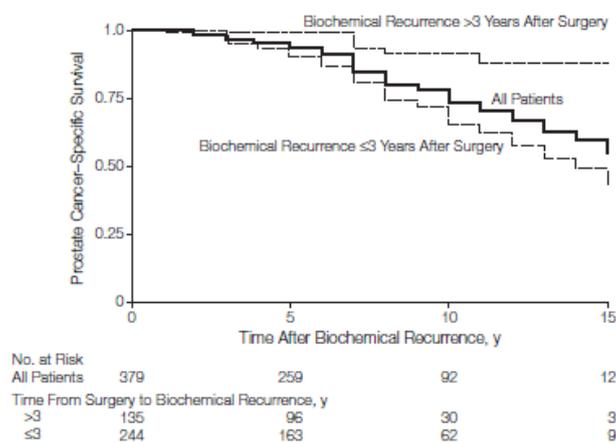


Abbildung 7: Prostatakarzinom-spezifische Überlebenskurve nach Zeitpunkt eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie. [Freedland 2005]

Die aktuelle Leitlinie der *Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence Group* empfiehlt für Patienten mit nmCRPC eine radiographische Beurteilung anhand konventioneller Bildgebungsverfahren sobald der PSA-Wert bei  $\geq 2$  ng/ml liegt. Bei fehlender Evidenz von Metastasen sollte die Bildgebung bei einem PSA-Wert von 5 ng/ml erneut angestrebt werden. Nachfolgende Bildgebungen werden mit

jeder Verdopplung des PSA-Wertes empfohlen, basierend auf Untersuchungen im Abstand von drei Monaten. [Crawford 2014] Auch die *Canadian Urological Association* empfiehlt für die Patienten mit einer kürzeren PSADT (< 8 Monate), und damit einhergehend einem höheren Risiko für die frühzeitige Entwicklung einer Metastase, eine häufigere Kontrolle mittels bildgebender Verfahren. Während die Patienten mit einer kurzen PSADT alle 3-6 Monate bildgebend untersucht werden sollen, ist die Frequenz bei den Patienten mit einer langsameren PSADT (> 12 Monate) mit 6–12 Monate geringer. [Saad 2015] Bis Techniken verfügbar sind, welche eine bessere Beurteilung des Risikos der Progression der Erkrankung zu Metastasen in nmCRPC-Patienten ermöglichen, sollte die Kinetik des PSA sorgfältig überwacht werden. [Rozet 2016]

Derzeit ist noch keine einheitliche Definition des Hochrisiko-nmCRPC verfügbar. Aufgrund der fehlenden Evidenz empfehlen einige Leitlinien eine Behandlung lediglich im Rahmen von klinischen Studien. Es wird angeführt, dass der PSA-Wert und die PSA-Verdopplungszeit mit der Zeit bis zur Knochenmetastasen-freien Zeit assoziiert sind und diese Faktoren herangezogen werden können, um zu entscheiden, wann die Patienten hinsichtlich einer metastasierten Erkrankung beurteilt werden sollen. [Mottet 2018] Die derzeitige Einteilung einer Hochrisiko-Erkrankung orientiert sich oftmals an den Studien von Smith et al, in denen sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer Metastase bei einer PSA-Verdopplungszeit von kleiner als 10 Monaten zeigte (siehe auch Abbildung 5 (A)). Die Tabelle 3-6 gibt eine Übersicht über die in den Studien herangezogene Definition des Hochrisiko-nmCRPC. Auch hier zeigt sich deutlich, dass am häufigsten eine PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monaten das entscheidende Kriterium darstellt. Dies ist ebenso in Einklang mit der aktuellen Empfehlung der Autoren der NCCN-Leitlinie, welche bei einer PSA-Verdopplungszeit > 10 Monaten keine Behandlung, sondern eine Beobachtung der Patienten als indiziert sehen. Bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 10$  Monaten stellt eine sekundäre Hormontherapie eine Therapieoption dar. [Mohler 2018]

Folglich sind im Stadium des nmCRPC die Patienten für eine weitere medikamentöse Behandlung zu berücksichtigen, welche eine raschere Progression der Erkrankung sowie Entwicklung von Metastasen erfahren (definiert als Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monaten). [Morgans 2018]

Tabelle 3-6: Verwendete Definitionen des Hochrisiko-nmCRPC in klinischen Studien

<b>Autor</b>	<b>Studie</b>	<b>Definition Hochrisiko-nmCRPC</b>
[Martínez-Piñero 2016]	Prevalence and severity of fatigue in castration resistant prostate cancer in Spain: VITAL study	PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Fizazi 2016]	ARAMIS trial: Efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer	PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Smith 2018b]	Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer	PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Hussain 2018]	Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Ryan 2018]	The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer	PSA-Wert $\geq$ 10ng/ml oder PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Smith 2016]	Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort	PSA-Wert $\geq$ 8ng/ml oder PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Smith 2012a]	Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Global Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial	PSA-Wert $\geq$ 8ng/ml und/oder PSA Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate
[Hechmati 2012]	Impact of bone metastases on quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) at high risk for developing bone metastases	<i>Gleason-Score</i> $\geq$ 8, oder PSA-Wert $\geq$ 8 ng/ml, oder PSADT $\leq$ 10 Monate, oder lokale Therapie zusätzlich zur systemischen Medikation
[Penson 2016]	Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial (men with nonmetastatic or metastatic CRPC)	Mehr als zwei Erhöhungen des PSA-Wertes in einem Intervall von $\geq$ 1 Woche zwischen den Bestimmungen und einer PSA-Verdopplungszeit $\leq$ 10 Monate, wenn der im Zentrallabor gemessene PSA zwischen $\geq$ 2 und $<$ 5 ng/ml betrug

## Zusammenfassung

Die Zielpopulation für das vorliegende Dossier sind Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für Metastasenbildung haben.

Die Vermeidung von Metastasen ebenso wie die frühe und zunehmend sensitive diagnostische Erfassung und entsprechende Therapie von Metastasen spielen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle.

Die Androgendeprivationstherapie wurde für das vorliegende Therapiegebiet des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei kommt sowohl eine chirurgische als auch eine medikamentöse Kastration mittels ADT in Frage. Kastrationsresistenz tritt ein, wenn trotz Testosteronwerten unter Kastrationsniveau ( $< 50 \text{ ng/dl}$ ) ein Krankheitsprogress eintritt. Dieser wird u. a. mittels eines nachhaltigen Anstiegs des PSA-Wertes erfasst.

Daraus ergibt sich implizit bereits die zentrale Relevanz dieses Markers für Verlauf und das therapeutische Management der Erkrankung in der Zielpopulation. Der PSA-Wert und insbesondere die PSA-Verdopplungszeit, besitzt eine hohe Bedeutung bei der Identifikation von möglichen Risikopatienten sowie in der Überwachung mittels bildgebender Verfahren. Folglich kommt dem PSA in diesem Krankheitsstadium noch einmal eine wesentlich wichtigere Bedeutung als in den späteren Therapielinien zu.

Das Krankheitsstadium Hochrisiko-nmCRPC zeichnet sich spezifisch durch einen Anstieg des PSA-Wertes trotz kastrationsbedingtem Testosteronspiegel ohne Nachweis einer Metastasierung aus. Unter Berücksichtigung der derzeit stattfindenden Innovationen in der Bildgebung in den letzten Jahren (z. B. PSMA-PET), kann davon ausgegangen werden, dass bei den Patienten künftig bereits viel früher Metastasen  $< 8 \text{ mm}$  und kleinste Metastasenherde nachgewiesen werden können. Folglich ist davon auszugehen, dass sich die Größe der Patientenpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC zukünftig stetig verringern wird.

Die Vermeidung einer Metastasierung ist von hoher therapeutischer Relevanz, da sich mit Übergang in das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom die Überlebensprognose und die Krankheitssymptome wie z. B. tumorbedingte Schmerzen deutliche verschlechtern. Folglich ist es das Ziel, den Gesundheitszustand der Patienten mit hohem Risiko (PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monaten), welche für eine Behandlung berücksichtigt werden sollten [Morgans 2018], im nmCRPC-Stadium solange wie möglich zu erhalten und eine Metastasierung hinauszuzögern.

Der therapeutische Bedarf der diesem Dossier zugrundeliegenden Population „erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom“ wird – unter Berücksichtigung der vorhandenen Therapieoptionen – im nachfolgenden Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Beim nmCRPC kommt es trotz bestehender Androgendeprivationstherapie zu einem Fortschreiten der Erkrankung, welche in Form eines biochemischen Progresses d. h. einem nachhaltigen Anstieg des PSA-Wertes gemessen wird. Trotz Erreichen des Kastrationsniveaus (Testosteronspiegel < 50 ng/dl) kann der Progress der Erkrankung durch die fortbestehende zweckmäßige Vergleichstherapie (ADT) nicht mehr aufgehalten werden.

Die Androgendeprivationstherapie ist bislang in diesem Krankheitsstadium eine weit verbreitete Behandlungsmethode [Liede 2016], welche sich zwar mit einem hohen Empfehlungsgrad (A) in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie widerspiegelt, jedoch auf einem niedrigen Evidenzlevel (4) basiert. [Wirth 2018] Konzeptionell handelt es sich dabei um den Fortbestand einer nicht suffizienten Therapie, woraus sich der ungedeckte therapeutische Bedarf bzw. die Notwendigkeit der Einführung neuer Therapieoptionen eindeutig ergibt. [Anantharaman 2017]

Das Ziel der Therapie für Hochrisiko-nmCRPC-Patienten ist „die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen“. [Wirth 2018] Diese soll durch die frühzeitige medikamentöse Behandlung dieses Patientenkollektivs (insbesondere der Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung) und das damit einhergehende Verzögern einer Metastasierung und der so auch späteren Notwendigkeit einer Chemotherapie erreicht werden. Der Verfügbarkeit innovativer Therapiekonzepte, über die unzureichende ADT-Behandlung hinaus zum Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommt bei den Hochrisiko-nmCRPC-Patienten eine besondere Bedeutung zu.

#### Zugelassene Medikamente zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC

Die nachfolgende Tabelle 3-7 gibt einen Überblick über die derzeit zugelassenen Substanzen zur Behandlung der Zielpopulation in Deutschland. Dabei ist zu beachten, dass die Zielpopulation in einigen Anwendungsgebieten zwar eingeschlossen, aber nicht explizit genannt ist. Eine Zulassung, die die Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms mit einschließt, besitzen die Luteinisierenden Hormon-*Releasing*-Hormon (LHRH)-Analoge, der Gonadotropin *Releasing*-Hormon (GnRH)-Antagonist (Degarelix), die nichtsteroidalen Antiandrogene, die steroidalen Antiandrogene sowie das Zytostatikum Estramustin.

Tabelle 3-7: Übersicht über in Deutschland zugelassene Substanzen zur Behandlung des Hochrisiko-nmCPRC

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
<b>GnRH (LHRH) Analoga</b>	
Buserelin (Profact) [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015]	„Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.“
Leuprorelin (z. B. Eligard) [Astellas Pharma Europe B.V. 2018]	„ELIGARD 22,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.“
Goserelin (Zoladex) [AstraZeneca GmbH 2015]	„Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“
Triptorelin (Pamorelin) [Medipha Santé 2018]	„Pamorelin LA 11,25 mg ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> <li>• lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms.</li> <li>• lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.“</li> </ul>
<b>GnRH (LHRH) Antagonisten</b>	
Degarelix (Firmagon 120 mg) [Ferring Pharmaceuticals A/S 2014]	„FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.“
<b>Nichtsteroidale Antiandrogene</b>	
Flutamid-CT [AbZ-Pharma GmbH 2014]	„Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: Initialtherapie in Kombination mit einem LHRH-Analagon oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LHRH-Analagon behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische <i>Ablatio testis</i> erfolgt ist. Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.“
Bicalutamid [AbZ-Pharma GmbH 2015]	Bicalutamid ist indiziert zur Behandlung des <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analagon-Therapie oder einer operativen Kastration.</li> <li>• Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Bicalutamid (Tagesdosis 150 mg) ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko“</li> </ul>

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
<b>Steroidale Antiandrogene</b>	
Cyproteronacetat (Androcur) [TEVA GmbH 2018]	„Anwendungsgebiete beim Mann <ul style="list-style-type: none"> <li>Zur palliativen Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. [...]“</li> </ul>
<b>Zytostatika</b>	
Estramustin [Takeda GmbH 2012]	„Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms“
Abkürzungen: DS: Dosierungsschemata; GnRH: <i>Gonadotropin Releasing Hormon</i> ; LHRH: <i>Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon</i> .	

Abarelix und Histrelin sind im deutschen Markt nicht mehr verfügbar (keine Listung in der Lauer-Taxe).

Die nicht-medikamentösen Methoden radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, Brachytherapie, Lymphadenektomie sowie die weiteren Verfahren Hyperthermie, HIFU-Therapie und Kryotherapie werden in einem früheren Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms eingesetzt. Nach Progress der Erkrankung trotz vorangegangener Therapie kommen keine nicht-medikamentösen Behandlungen mehr zum Einsatz. Folglich stellen die nicht-medikamentösen Therapien in diesem Krankheitsstadium keine Behandlungsoptionen mehr dar, weshalb sie nachfolgend auch nicht in den zusammenfassenden Aussagen der Leitlinien berücksichtigt werden.

### Zusammenfassung der Aussagen aus Leitlinien zur Therapie des Hochrisiko-nmCRPC

Einen Überblick zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung des Prostatakarzinoms geben v. a. die Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften (Tabelle 3-8). Da der überwiegende Anteil an Leitlinien aufgrund des Standes noch keine spezifische Empfehlung zum Hochrisiko-nmCRPC beinhaltet, wird nachfolgend das Stadium des nmCRPC im Allgemeinen herangezogen:

- Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 5.0 (AWMF) [Wirth 2018]
- *European Association of Urology (EAU) – European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) – European Society of Urogenital Radiology (ESUR) – International Society of Geriatric Oncology (SIOG) – EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer* [Mottet 2018]
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Prostate cancer: diagnosis and management* [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014]
- *Canadian Urological Association – CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)* [Saad 2015]
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer Version 3.2018* [Mohler 2018]
- *American Urological Association (AUA) – Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline* [Cookson 2015b] und *Amendment* [Cookson 2015a, Lowrance 2018]

### Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 5.0 (AWMF) [Wirth 2018]

In der aktuellen Fassung der deutschen S3-Leitlinie wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 4). Die Datenlage bezüglich Fortführung oder Abbruch einer medikamentösen ADT ist allerdings von schwacher Qualität und teils widersprüchlich.

Für die Wirkstoffe Abirateronacetat und Docetaxel steht derzeit keinerlei Evidenz zur Behandlung eines PSA-Rezidivs zur Verfügung, weshalb für diese Therapien keine Empfehlungen in der Leitlinie vorliegen. Folglich wird ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT empfohlen.

### Empfehlungen anderer Leitlinien

Exemplarisch werden im folgenden Abschnitt die Empfehlungen anderer Fachgesellschaften dargestellt, die in Deutschland Beachtung finden.

Die gemeinsame Leitlinie der *European Association of Urology (EAU)-European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO)-European Society of Urogenital Radiology (ESUR)-International Society of Geriatric Oncology (SIOG)* aus dem Jahr 2018 enthält keine separate Behandlungsempfehlung für nmCRPC-Patienten: Generell wird empfohlen, Patienten mit nmCRPC innerhalb von klinischen Studien zu behandeln (Empfehlungsstärke: Stark). [Mottet 2018]

Auch innerhalb der Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* aus dem Jahr 2014 wird keine separate Empfehlung für die nmCRPC-Patienten ausgewiesen. Dies ist möglicherweise dem Stand der Leitlinie aus dem Jahr 2014 geschuldet. Die Autoren der Leitlinie treffen die Aussage, dass ein alleiniges biochemisches Rezidiv (steigender PSA-Wert) nicht notwendigerweise mit einem umgehenden Wechsel der Behandlung einhergehen sollte. Darüber hinaus wird empfohlen, den Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nicht routinemäßig eine Hormontherapie anzubieten, es sei denn, diese weisen eine PSA-Verdopplungszeit von weniger als drei Monaten auf. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014]

Die *Canadian Urological Association (CUA)* und *Canadian Urologic Oncology Group (CUOG)*-Leitlinie empfiehlt eine Fortsetzung der ADT bis an das Lebensende der Patienten. Bezüglich des nicht-metastasierten CRPC weisen die Autoren darauf hin, dass es derzeit keinen Therapiestandard zur Behandlung des nmCRPC gibt. Patienten, die Antiandrogene erhalten, sollen diese Therapie abbrechen. Eine sekundäre Hormonbehandlung (ohne Abirateron und Enzalutamid) kann versucht werden (Empfehlungsgrad C, Evidenzlevel 3). [Saad 2015]

In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks (NCCN)* von 2018 wird darauf hingewiesen, dass für die Patienten mit CRPC ohne Anzeichen auf eine Fernmetastase (M0) eine Beobachtung in Betracht gezogen werden kann, insbesondere, wenn die PSA-Verdopplungszeit mehr als 10 Monate beträgt, da diese Patienten eine relativ träge Erkrankungs historie aufweisen. Die sekundäre Hormontherapie stellt hauptsächlich für die Patienten mit einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit ( $\leq 10$  Monate) eine Option dar, weil der Androgenrezeptor aktiv bleiben kann. Speziell Apalutamid darf in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus können auch andere sekundäre Hormontherapien benutzt werden, wobei die Autoren darauf hinweisen, dass keine dieser Strategien bei Männern, die noch keine Docetaxel-Chemotherapie erhalten haben, bislang eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Rahmen von klinischen Studien zeigen konnte. [Mohler 2018]

Die *American Urological Association (AUA)* empfahl noch bis vor kurzem in ihrer Leitlinie ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation bei Patienten mit nicht-metastasiertem CRPC (Empfehlungsgrad C). [Cookson 2015a, Cookson 2015b]

In einem aktuellen *Amendment* der Leitlinie ergab sich nun unter Berücksichtigung der neuesten Evidenz (einschließlich Jahr 2018) und den Zulassungen von Enzalutamid und Apalutamid in den USA die eindeutige Empfehlung, dass Enzalutamid oder Apalutamid zusammen mit einer ADT bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC gegeben werden soll (Empfehlungsgrad A, als Standardtherapie festgelegt). Für Patienten, die keine Standardtherapie erhalten möchten oder können, sollte das abwartende Vorgehen mit ADT bei diesen Patienten empfohlen werden. (Empfehlungsgrad C). [Lowrance 2018]

Tabelle 3-8: Zusammenfassung Empfehlungen aus Leitlinien zur Behandlung des nmCRPC

Leitlinie	Empfehlung zur Behandlung des nmCRPC
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Version 5.0 [Wirth 2018]	„abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation [...] Da es keine Evidenz zur Therapie eines reinen PSA-Rezidivs mit Abirateron, Docetaxel oder Sipuleucel-T gibt, [...]“ <b>Grad A, Level 4</b>
EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Mottet 2018]	Keine separate Behandlungs-Empfehlung für das nicht-metastasierte CRPC. Empfehlungen zur Behandlung des metastasierten CRPC: “In addition, all subsequent treatments have been studied in men with ongoing androgen suppression and therefore it should be continued indefinitely in these patients.” [...] “Do not treat patients for non-metastatic CRPC outside of a clinical trial.” <b>(Strength rating Strong)</b>
NICE Clinical Guideline Prostate Cancer (2014) [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014]	Keine separaten Empfehlungen zur Behandlung des nmCRPC. 1.3 Localised and locally advanced prostate cancer - Managing relapse after radical treatment “Biochemical relapse (a rising PSA) alone should not necessarily prompt an immediate change in treatment. [...] Men with biochemical relapse should be considered for entry to appropriate clinical trials. [...] Do not routinely offer hormonal therapy to men with prostate cancer who have a biochemical relapse unless they have: [...] a PSA doubling time of less than 3 months.”
CUA-CUOG Guidelines for the Management of CRPC (2015) [Saad 2015]	„[...] it is recommended that ADT be continued for the remainder of a patient’s life. <b>Grad C, Level 3</b> In patients who develop CRPC, secondary hormonal treatments may be attempted. [...] <b>Grad C, Level 3</b> For patients who have undergone TAB, the antiandrogen (AA) should be discontinued to test for an AA withdrawal response (AAWD). Introducing or changing AA or using corticosteroids with or without ketoconazole has been noted to cause transient PSA reductions in about 30% of patients. [...] <b>Grad C, Level 3</b> There is no standard of care and no approved regimen in M0 CRPC. AA therapy should be discontinued if patients are receiving these agents. Secondary hormonal treatments (excluding abiraterone or enzalutamide) may be attempted.” <b>Grad C, Level 3</b>

Leitlinie	Empfehlung zur Behandlung des nmCRPC
<p>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Prostate Cancer (3.2018) [Mohler 2018]</p>	<p>„Patients with CRPC and no signs of distant metastasis (M0) can consider observation, especially if PSADT is &gt; 10 months, because these patients will have a relatively indolent disease history.</p> <p>Secondary hormone therapy is an option mainly for patients with shorter PSADT (<math>\leq 10</math> months), because the androgen receptor may remain active. Specifically, apalutamide may be considered (...).</p> <p>Other secondary hormone therapies can be used. Patients whose disease progresses on combined androgen blockade can have the antiandrogen discontinued to exclude an “antiandrogen withdrawal response”.</p> <p>“In the setting in which patients have no or minimal symptoms, administration of secondary hormonal therapy including addition of, or switching to, a different anti-androgen (flutamide, bicalutamide, nilutamide, enzalutamide [M1 only], apalutamide [M0 only]), addition of adrenal/paracrine androgen synthesis inhibitors (ketoconazole with or without hydrocortisone, or abiraterone with prednisone [M1 only]), or use of an estrogen, such as DES, can be considered. Ketoconazole <math>\pm</math> hydrocortisone should not be used if the disease progressed on abiraterone.”</p>
<p>AUA Guideline CRPC (2015) [Cookson 2015b]</p> <p>Amendment (2015) [Cookson 2015a]</p> <p>Amendment (2018) [Lowrance 2018]</p>	<p>“Clinicians should offer apalutamide or enzalutamide with continued androgen deprivation to patients with non-metastatic CRPC at high risk for developing metastatic disease. [...]” <b>Grade A</b></p> <p>“Clinicians may recommend observation with continued androgen deprivation to patients with non-metastatic CRPC at high risk for developing metastatic disease who do not want or cannot have one of the standard therapies. [...]” <b>Grade C</b></p> <p>“Clinicians may offer treatment with a second-generation androgen synthesis inhibitor (i.e. abiraterone plus prednisone) to select patients with non-metastatic CRPC at high risk for developing metastatic disease who do not want or cannot have one of the standard therapies and are unwilling to accept observation. [...]” <b>Grade C</b></p> <p>Clinicians should not offer systemic chemotherapy or immunotherapy to patients with non-metastatic CRPC outside the context of a clinical trial. [...]“ <b>Grade C</b></p> <p>Das aktuelle Amendment zur AUA Guideline mit einem Update der Literatur bis 2018 ergab eindeutige Änderung in den Empfehlungen zur Behandlung des nmCRPC verglichen mit der AUA Guideline und dem Amendment von 2014.</p>

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bisher wenig Evidenz zur Behandlung des asymptomatischen nmCRPC sowie insbesondere für Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung vorliegt. Dies spiegelt sich auch in dem derzeit fehlenden Therapiestandard wider. Innerhalb der medizinischen Fachkreise besteht Konsens, zur Behandlungsentscheidung die PSA-Verdopplungszeit heranzuziehen. [Mohler 2018] Kurze PSA-Verdopplungszeiten zeigen dabei eine stärkere Korrelation mit einer Entwicklung von Metastasen im Krankheitsverlauf.

Auch wenn nicht alle Leitlinien vollkommen übereinstimmen, spricht insbesondere die deutsche S3-Leitlinie die Empfehlung des „abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der Androgendeprivation“ aus. Oftmals wird zudem empfohlen die Patienten mit nmCRPC im Rahmen klinischer Studien zu behandeln. Dies liegt vor allem darin begründet, dass die vorliegende Evidenz äußerst schwach ist.

Obwohl gemäß den zugelassenen Anwendungsgebieten auch Bicalutamid und Flutamid in dieser Indikation eingesetzt werden könnten, wird deren Einsatz durch die Aussagen in den Leitlinien nicht unterstützt und widerspräche der klinischen Praxis. Der Einsatz von Bicalutamid und Flutamid sollte aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen im Vergleich zur geringen Verlängerung des Gesamtüberlebens sorgfältig mit dem Patienten abgewogen werden. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015] Zudem wird in den Leitlinien eine Chemotherapie bei diesem Patientenkollektiv außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen. Folglich steht derzeit nur eine limitierte Auswahl an Therapieoptionen zur Behandlung des nmCRPC sowie der Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung zur Verfügung, für welche kein nachweisbarer positiver Effekt auf den Verlauf der Erkrankung vorliegt.

Eine Progression der Erkrankung bei Patienten mit nmCRPC zu einer metastasierten Erkrankung ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, welche mit dem Progress der Erkrankung weiter abnimmt. [Merseburger 2013, Sullivan 2007] Die Knochen stellen die häufigste Metastasenlokalisation bei CRPC dar [Halabi 2016], wodurch die Patienten häufig Knochenschmerzen, Frakturen, Rückenmarkskompressionen und Wirbeleinbrüche erfahren. [Kirby 2011] Zudem verringert sich mit Vorliegen von Fernmetastasen die Lebenserwartung der Patienten. Gemäß einer aktuellen Publikation von Tomaszewski et al. aus dem Jahr 2017 weisen die Patienten mit nmCRPC insbesondere Harn- (z. B. häufige Miktion, Schwierigkeiten/Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin), Darm- (z. B. Blut im Stuhl, Obstipation, abdominale/rektale Schmerzen) und sexuelle Symptome (z. B. unzureichende Erektion, schmerzhaftes Ejakulation) auf, was das tägliche Leben der Patienten spürbar beeinträchtigt. [Tomaszewski 2017]

Folglich besteht hinsichtlich des Krankheitsstadiums des Hochrisiko-nmCRPC ein therapeutischer Bedarf an weiteren zugelassenen Therapieoptionen, die zum einen ihre Wirksamkeit im Rahmen von klinischen Studien unter Beweis gestellt haben sowie den allgemein guten Gesundheitszustand der nmCRPC-Patienten mit hohem Risiko (PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monaten) mit keiner bzw. nur gering ausgeprägter Symptomatik zu erhalten und eine nachfolgende Chemotherapie so lange wie möglich hinauszögern. Diese Lücke an fehlenden Behandlungsoptionen kann durch Enzalutamid gefüllt werden und bietet den Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für eine Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monaten) eine in klinischen Studien untersuchte Behandlungsoption, die es ermöglicht, das Fortschreiten der Erkrankung bei guter Lebensqualität und gleichbleibender Symptomatik so weit wie möglich hinauszuzögern, und durch die Hinauszögerung einer Metastasierung auch das Gesamtüberleben positiv zu beeinflussen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen und Sterbefälle sowie zur Prävalenz stehen aus verschiedenen Quellen zur Verfügung. Allerdings liegen derzeit nur Daten aus dem Jahr 2013/2014 oder älter vor, sodass nachfolgend keine aktuelleren Daten präsentiert werden können. Diese Daten unterliegen jedoch aufgrund geographischer und demographischer Unterschiede einer großen Variation. [World Health Organization (WHO) 2014] Um den deutschen Versorgungskontext darzustellen, wird im Folgenden – sofern möglich – auf die Daten des Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI sowie deutscher Studien zurückgegriffen.

#### Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für das Prostatakarzinom

##### Inzidenz

Im Zeitraum 1980 bis 2004 nahmen die absoluten Inzidenzzahlen der Prostatakarzinom-Erkrankungen in Deutschland (Kodierung unter ICD-10 C61 gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* [ICD-10-GM]) um 240 % zu. Der erhebliche Anstieg war zu diesem Zeitpunkt vor allem auf spezifischere *Screening*-Methoden und gesetzliche Früherkennungsprogramme aber auch auf die demographische Entwicklung zurückzuführen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2010b]

Mittlerweile belegen die Daten des RKI in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), dass sich die Anzahl an Neuerkrankungen von 2003 bis zum Jahr 2011 auf einem konstanten Level bewegte und seitdem rückläufig ist. Erklären lässt sich diese Entwicklung, welche auch in anderen westlichen Industrienationen zu beobachten ist, wohl durch einen Rückgang der Verwendung des PSA-Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. So lag die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2014 bei 57.370. Für das Jahr 2018 prognostiziert das RKI eine Anzahl von 60.700 Neuerkrankungen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

Das Prostatakarzinom ist eine altersabhängige Erkrankung und tritt vor dem 50. Lebensjahr nur in sehr wenigen Fällen auf. Abbildung 8 fasst die Anzahl der Neuerkrankungen in den

verschiedenen Altersklassen zwischen den Jahren 1999 und 2014 zusammen. Die Inzidenz steigt bis zum Jahr 2008 mit einem Alter von 70 Jahren kontinuierlich an und nimmt ab einem Alter von über 70 Jahren ab. In den Jahren nach 2008 steigt die Inzidenz jedoch bis zu einem Alter von 75 Jahren an, bevor sie erst dann wieder rückläufig wird. Auch die Anzahl der häufigsten Neuerkrankungen hat sich seit dem Jahr 2012 verschoben. Bis zum Jahr 2012 konnten die häufigsten Neuerkrankungen in der Altersgruppe der 65–69-Jährigen sowie der 70–74-Jährigen beobachtet werden. In den Jahren 2013 und 2014 verschob sich die Anzahl der häufigsten Neuerkrankungen in die Altersgruppen der 70–74-Jährigen sowie 75–79-Jährigen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017a] Dementsprechend verhält sich auch das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Während das Risiko für einen Mann im Alter von 35 Jahren weniger als  $< 0,1\%$  beträgt, steigt das Risiko im Alter von 75 Jahren auf ca.  $5\%$  an. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

ZENTRUM FÜR  
KREBSREGISTERDATEN

ROBERT KOCH INSTITUT



Jahr	Altersgruppen											Gesamt	
	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84		85
1999	6	7	30	266	587	3.045	6.718	7.745	8.404	6.569	3.065	3.921	40.363
2000	18	1	62	264	732	2.812	7.164	8.785	9.428	6.917	3.412	3.761	43.356
2001	10	7	44	328	874	2.841	8.452	10.173	10.159	7.689	3.868	3.678	48.123
2002	6	15	67	383	1.267	3.568	10.652	12.442	12.319	8.585	4.529	3.432	57.265
2003	3	13	70	418	1.402	4.160	10.953	14.438	12.883	9.544	4.964	2.978	61.826
2004	0	6	61	456	1.512	4.099	10.392	14.828	12.459	9.740	5.190	2.770	61.513
2005	1	9	64	483	1.639	3.977	9.534	15.221	12.857	9.982	5.171	2.996	61.934
2006	1	9	99	535	1.731	4.413	9.079	16.502	13.999	10.695	5.311	3.392	65.766
2007	1	14	111	554	1.805	4.759	8.759	17.110	15.154	10.744	5.544	3.726	68.281
2008	5	13	82	579	1.915	4.857	8.429	16.453	15.778	10.354	5.958	3.825	68.248
2009	0	11	83	629	1.850	4.787	8.211	15.336	16.231	9.860	5.882	3.937	66.817
2010	1	9	107	722	2.045	4.942	8.402	14.283	17.223	10.382	6.155	4.029	68.300
2011	2	8	104	717	2.118	4.840	8.645	12.523	17.449	10.829	6.285	4.050	67.570
2012	2	6	99	659	2.003	4.651	8.452	11.311	16.616	11.050	6.017	3.948	64.814
2013	2	6	73	631	2.063	4.488	7.844	9.901	14.871	10.815	5.439	4.040	60.173
2014	1	8	68	575	1.925	4.308	7.373	9.384	13.337	11.078	5.216	4.095	57.368

Abbildung 8: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen für die Jahre 1999–2014 in Deutschland [Robert Koch-Institut (RKI) 2017a]

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Neuerkrankungen aus verschiedenen Jahren zu erzielen, wird die altersstandardisierte Erkrankungsrate, in welcher die unterschiedlichen Altersstrukturen in den zu vergleichenden Bevölkerungen durch eine Gewichtung herausgerechnet werden, herangezogen.

Nach einem sehr starken Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate (nach Europastandard) zwischen 1980 und 2004 (Zunahme um circa  $150\%$ ) erreichte diese

zunächst in den letzten Jahren ein Plateau (2009: 111,6; 2010: 111,4) und sank im Jahr 2014 auf 92,7 Neuerkrankte je 100.000 Personen. Der Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungsrate zeigt ab dem Jahr 2011 eine rückläufige Tendenz (siehe Abbildung 9). [Robert Koch-Institut (RKI) 2010b, Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

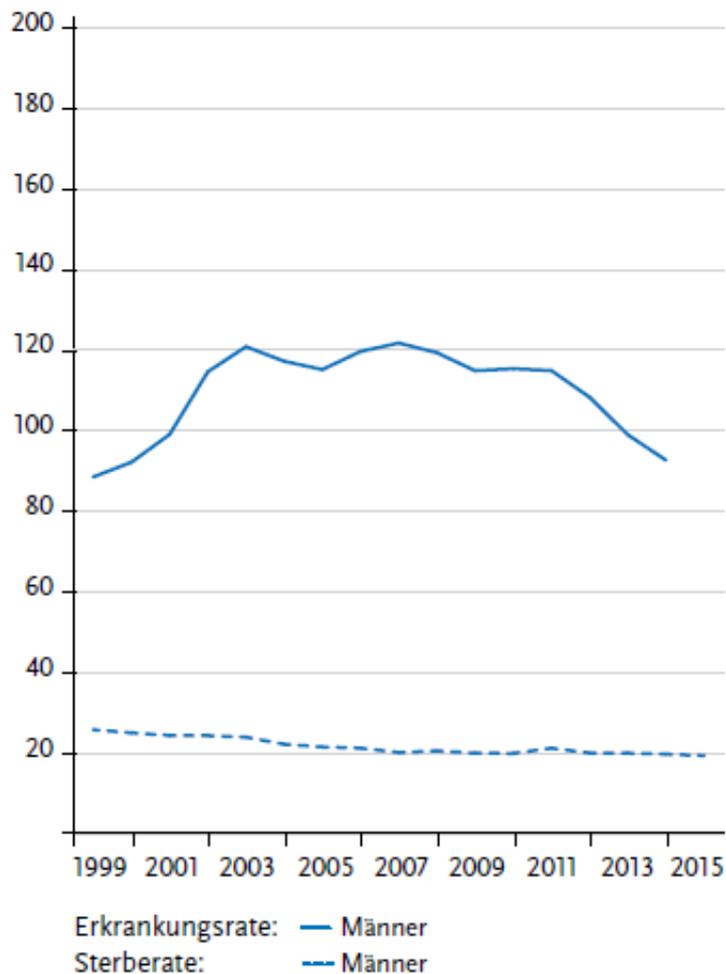


Abbildung 9: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C61) des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2014/2015 je 100.000 (Europastandard) [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

Analog zu der Anzahl der Neuerkrankungen, weisen auch die Altersgruppen über 70-Jahre hinsichtlich der altersspezifischen Erkrankungsrate die höchsten Werte je 100.000 Einwohner auf (siehe Abbildung 10).

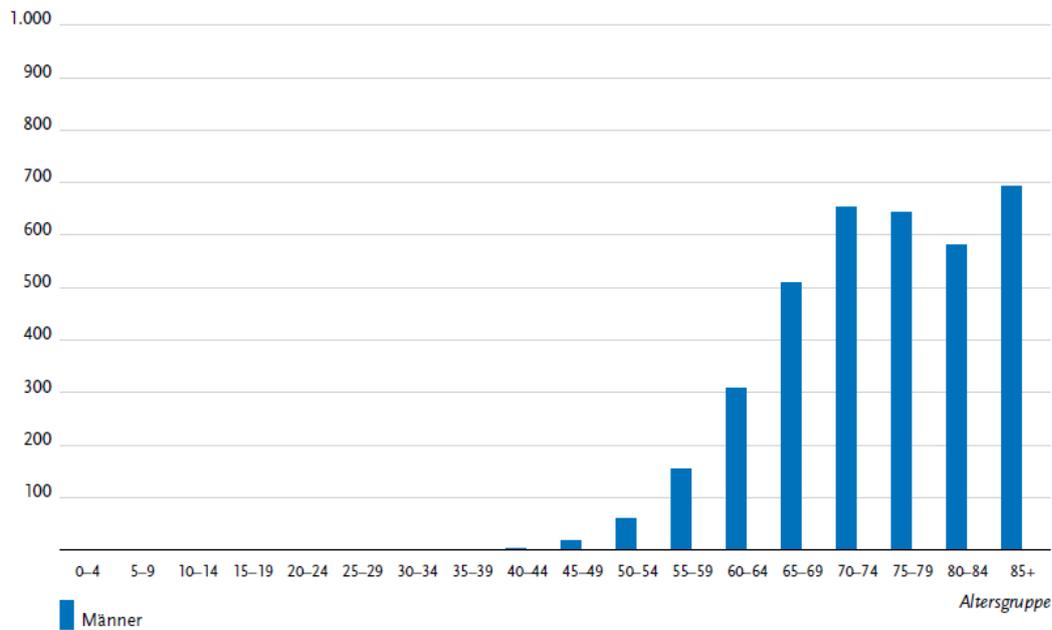


Abbildung 10: Altersspezifische Erkrankungsraten des Prostatakarzinoms je 100.000 Einwohner, ICD-10 C61, Deutschland 2013 – 2014. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz des Prostatakarzinoms werden ebenfalls vom RKI zur Verfügung gestellt. Im Zeitraum zwischen 2004 und 2014 stieg die 1-Jahres-Prävalenz zunächst auf über 65.000 Erkrankte an und befand sich im letzten verfügbaren Jahr bei 54.895 Erkrankten. Diese Anzahl liegt damit sogar, gemäß Datenbankabfrage, unter derjenigen aus dem Jahr 2004 (59.252 Erkrankte). Die 5-Jahres-Prävalenz ist zwischen 2004 (222.300 Erkrankte) und 2014 (271.800 Erkrankte) lediglich um etwa 22 % gestiegen, was einem jährlichen Wachstum von durchschnittlich 2,2 % entspricht. Allerdings zeigt sich – analog der Inzidenz – seit dem Jahr 2011 eine rückläufige Tendenz der 5-Jahres-Prävalenz. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2013–2014 liegt bei 91 %. [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a, Robert Koch-Institut (RKI) 2010b, Robert Koch-Institut (RKI) 2012, Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

Tabelle 3-9: Zusammenfassung verfügbarer Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für Deutschland aus den RKI-Berichten sowie der Datenbankabfrage des RKI [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a, Robert Koch-Institut (RKI) 2010b, Robert Koch-Institut (RKI) 2012, Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017c, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

<b>Jahr</b>	<b>1-Jahres-Prävalenz</b>	<b>5-Jahres-Prävalenz</b>
2004	59.252	222.300
2005	59.506	-
2006	63.186	238.500
2007	65.579	243.100
2008	65.465	251.700
2009	64.061	273.100
2010	65.452	279.000
2011	64.707	291.000
2012	62.062	287.100
2013	57.610	-
2014	54.895	271.800

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz über die nächsten 5 Jahre für das Prostatakarzinom**

Die Anzahl an Neuerkrankungen mit der Diagnose Prostatakarzinom (ICD-10 C61) nahm zwischen 1999 – 2014 um rund 40 % zu. Dies entspricht einer gemittelten Inzidenzrate von 2,3 % pro Jahr. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass nach einem stärkeren Anstieg der Inzidenzzahlen und einer Plateauphase, die Inzidenzen seit dem Jahr 2011 wieder rückläufig sind. Im selben Zeitraum lag die Anzahl der Prostatakarzinom-bedingten Sterbefälle zwischen 11.000 und 13.700 Fällen pro Jahr (Tabelle 3-10). [Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017a, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

Tabelle 3-10: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2014 [Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017a, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz</b>	<b>Sterbefälle</b>
1999	41.270	11.123
2000	44.500	11.107
2001	46.160	11.150
2002	49.410	11.422
2003	55.970	11.510
2004	56.720	11.135
2005	57.690	11.203
2006	60.900	11.577
2007	64.500	11.448
2008	63.440	12.134
2009	64.960	12.217
2010	65.830	12.676
2011	66.660	13.324
2012	63.710	12.957
2013	60.170	13.408
2014	57.370	13.704

Aussagen mit ausreichender Sicherheit können anhand der vorliegenden Datenbasis nicht bezüglich der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz getroffen werden. Während die letzten verfügbaren Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (Jahre 2011 – 2014) auf einen weiteren Rückgang hindeuten, prognostiziert das RKI für das Jahr 2018 eine Anzahl an Neuerkrankungen in Höhe von 60.700 Männern. Da zudem auch keine weiteren Publikationen bzw. Daten vorliegen, anhand derer eine genaue Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz abgeleitet werden könnte, wird nachfolgend der Mittelwert der letzten fünf Jahre (2009 – 2014) für die Änderung in den nächsten 5 Jahren zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2023

Jahr	Inzidenz	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
2009	64.960	64.061	273.100
2010	65.830	65.452	279.000
2011	66.660	64.707	291.000
2012	63.710	62.062	287.100
2013	60.170	57.610	-
2014	57.370	54.895	271.800
<b>Mittelwert (2009 – 2014)</b>	<b>63.117</b>	<b>61.465</b>	<b>280.400</b>
2019	63.117	61.465	280.400
2020	63.117	61.465	280.400
2021	63.117	61.465	280.400
2022	63.117	61.465	280.400
2023	63.117	61.465	280.400
Standard: Zahlen aus den Quellen [Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2015, Robert Koch-Institut (RKI) 2017c, Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]			

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	1.128 (Mittelwert) (Spanne: 913–1.342)	995 (Mittelwert) (Spanne: 805–1.184)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation kann aufgrund der limitierten Datenlage sowie den getroffenen Annahmen zu Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC lediglich eine Schätzung darstellen, da ansonsten keine adäquate Methode sowie exakte offizielle Daten zur Verfügung stehen.

Zur Abschätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurde ein prävalenzbasierter Ansatz gewählt und dabei verschiedene Anteile berücksichtigt, um möglichen Unsicherheiten in den Berechnungswegen sowie auch in den zugrundeliegenden Quellen Rechnung zu tragen. Da der überwiegende Anteil der Patienten erst im Laufe ihrer Erkrankung eine Kastrationsresistenz entwickelt, ist ein inzidenzbasierter Ansatz nicht möglich, da keine Anteile zu Patienten mit CRPC bei Diagnose vorliegen. Ebenso wurde ein Ansatz, welcher die Sterbefälle berücksichtigt, angedacht, jedoch letztendlich ebenso nicht berücksichtigt, da

das Prostatakarzinom eine Erkrankung des höheren Alters ist. Die vielfach vorhandenen Komorbiditäten erschweren eine exakte Zuordnung der durch das Prostatakarzinom-bedingten Todesfälle. In den Daten des RKI finden sich keine Angaben zu den Komorbiditäten und deren Einfluss auf die Sterberate bei Patienten mit Prostatakarzinom.

Aus der resultierenden Spanne der Herleitungsvariante mittels eines prävalenzbasierten Ansatzes wird nachfolgend ein Mittelwert der Zielpopulation gebildet. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde dabei auf die nachfolgend beschriebenen Anteile zurückgegriffen.

Die Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die Herleitungsschritte, welche ausgehend von der Prävalenz des Prostatakarzinoms notwendig sind, die Zielpopulation der Hochrisiko-nmCRPC-Patienten zu ermitteln. Die einzelnen Herleitungsschritte werden nachfolgend beschrieben, sowie die Rechenwege tabellarisch dargestellt.

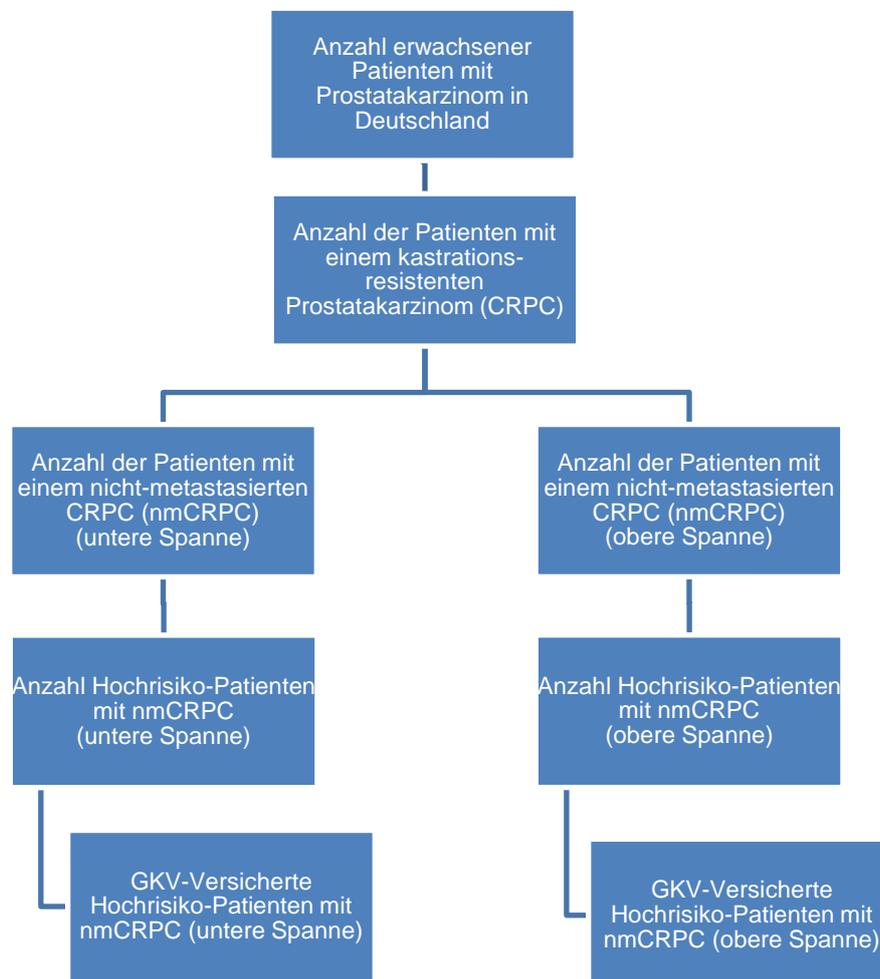


Abbildung 11: Übersicht über die Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC

### Anzahl erwachsener Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland

Für die Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom weist das Robert Koch-Institut im Bericht „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ eine 5-Jahres-Prävalenz von 271.800 Personen aus. Eine Differenzierung nach Patienten < 18 Jahren sowie  $\geq 18$  Jahren ist nicht notwendig, da das Erkrankungsalter üblicherweise ab 30 Jahren einsetzt. [Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]

### Anzahl der Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC)

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom entwickeln, stehen mehrere Quellen mit einem zeitlichen Bezug von circa 4,5–6 Jahren zur Verfügung (siehe Tabelle 3-13). Diese werden nachfolgend hinsichtlich ihrer Relevanz diskutiert.

Der in der Publikation von Alemayehu et al. (2010) beschriebene Anteil von 17,8 % Patienten mit CRPC an der Gesamtheit der Patienten mit Prostatakarzinom wurde über einen Zeitraum von sechs Jahren ermittelt. In der retrospektiven Studie auf Basis der US Datenbank (*managed care claims database*) mit insgesamt 15.361 Patienten konnte nur ein geringer Anteil an CRPC-Patienten (349 Patienten) identifiziert werden, da nur für sehr wenige Patienten Informationen zum PSA-Wert vorlagen. Unter Zuhilfenahme eines logistischen Regressionsmodells sollten anhand der Charakteristika der bekannten CRPC-Patienten weitere Patienten mit einem wahrscheinlichen CRPC in einer größeren Stichprobe identifiziert werden. Auf Basis dieser logistischen Regression wurde eine Anzahl von 2.391 Patienten mit wahrscheinlichem CRPC ermittelt. Folglich ergibt sich aus der Summe der Patientenzahlen (349 CRPC-Patienten und 2.391 Patienten mit wahrscheinlichem CRPC) ein Anteil an 17,8 %. Betrachtet man ausschließlich den Anteil der auf Basis des PSA-Wertes identifizierten CRPC-Patienten, so ist dieser mit 2,3 % (349/15.361) einer Unterschätzung gleichzusetzen. [Alemayehu 2010] Aufgrund der Unsicherheit in der Vielzahl der fehlenden PSA-Werte einschließlich Modellierung sowie einem eher unterschätzten Anteil unter Berücksichtigung der bekannten CRPC-Patienten, wird die Quelle zur Herleitung der Zielpopulation nicht herangezogen.

In der Studie von Berruti et al. (2007) wurde Chromogranin A (CgA) als Risikofaktor zur Entwicklung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms anhand von 211 Patienten untersucht. Als eines von weiteren Einschlusskriterium mussten die Patienten zum Beispiel ein intermediäres bis hohes Risiko für eine Krankheitsprogression aufweisen. Insgesamt 112 Patienten (53 %) entwickelten innerhalb der 55-monatigen Nachbeobachtungszeit ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom. [Berruti 2007] Da das Ziel der Studie auf eine Korrelation der Biomarker-Expression Chromogranin A auf das Risiko einer Entwicklung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression ausgelegt war, wird der ermittelte Wert von 53 % als Überschätzung bzw. nicht übertragbar angesehen. Folglich wird die Studie von Berruti et al. nicht in die Herleitung der Zielpopulation einbezogen.

Auch der Anteil in Höhe von 19 % aus der Publikation von Bianco et al. aus dem Jahr 2003 wird nicht berücksichtigt. Dies liegt darin begründet, dass sich dieser rein auf die Patienten mit einer radikalen Prostatektomie bezieht und das CRPC generell breit definiert war. [Bianco 2003]

Die retrospektive Studie von Cabrera et al. aus dem Jahr 2010 bezieht 44.791 Patienten aus der *MarketScan US insurance claims database* ein. Zur Identifizierung des Anteils der Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom in Höhe von 9,5 % wurde ein Algorithmus zur Identifizierung des fehlenden Ansprechens der post-Kastrationstherapie unter Berücksichtigung des Therapiewechsels von einer Zweit- auf eine Drittlinien-Hormontherapie bzw. Chemotherapie zugrunde gelegt. Von den insgesamt 44.971 beobachteten Patienten hatten 64 % keinen Eintrag einer weiteren Behandlung, 26 % erhielten eine Zweitlinien-Behandlung ohne einen Therapiewechsel auf eine nachfolgende Hormontherapie bzw. Chemotherapie aufzuweisen und 9,5 % waren hormonrefraktär positiv. [Cabrera 2010] Da für den überwiegenden Anteil der Patienten keine weiteren Behandlungen erfasst wurden, unterliegt der ermittelte Wert in Höhe von 9,5 % einer gewissen Unsicherheit, weshalb dieser ebenso nicht in der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wird.

Die Publikation von Morgan et al. greift auf Daten des *The Health Improvement Network* (THIN) aus Großbritannien für den Zeitraum zwischen 2003 und 2007 zurück. Ein CRPC war definiert als eine medizinische oder chirurgische Kastration einhergehend mit dem Nachweis steigender PSA-Level nach Hormon-/Androgentherapie. Von den insgesamt 8.678 Patienten mit einem Prostatakarzinom, zeigten 11,2 % (969 Patienten) ein kastrationsresistentes Stadium. [Morgan 2010] Die Autoren um Hirst et al. (2012) ermitteln auf Basis einer longitudinalen Studie in Großbritannien (*General Practice Research Database* [GPRD]) einen Anteil von 30 % für Patienten mit CRPC. Hierfür wurde ein Zeitraum von 10 Jahren (1999–2009) betrachtet. Zur Identifizierung der Patienten mit CRPC wurde ein Algorithmus unter Berücksichtigung der erhaltenen Behandlungen, Diagnostika sowie der elektronischen Krankenakte zugrunde gelegt. [Hirst 2012] Auch die Studien von Morgan et al. (2010) und Hirst et al. (2012) weisen kleinere Limitationen bei der Ermittlung des Anteils der CRPC-Patienten auf. So beschreiben die Autoren um Hirst et al., dass in der Studie von Morgan für nur circa 80 % der Patienten ein PSA-Wert vorlag, welches zu einer möglichen Unterschätzung führt. [Hirst 2012] Allerdings sind auch die PSA-Werte in der Studie von Hirst nicht vollständig berichtet. Insgesamt lag ein PSA-Wert nach Kastration bei etwa 76 % aller Patienten vor. Weiterhin wurde ein Algorithmus implementiert, der auf Basis von Therapiewechseln ebenfalls Patienten mit einem CRPC identifizieren sollte. Ein Therapiewechsel musste mindestens 60 Tage nach dem Beginn der primären Behandlung erfolgen. Berücksichtigt man jedoch die verfügbaren Depotpräparate, ist auch ein Therapiewechsel aufgrund von Kontraindikationen in diesem Zeitraum noch denkbar, was mit einer Überschätzung einhergehen würde. In Anlehnung an die Definition der Leitlinie (biochemische Progression: Anstieg des PSA-Wertes) sowie aufgrund des gleichen Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren (anstatt 10 Jahre bei Hirst et al.) wie die zugrundeliegende 5-Jahres-Prävalenz für die Prostatakarzinom-Population des Robert Koch-

Instituts, wird im nachfolgenden der Anteil des CRPC in Höhe von 11,2 % von Morgan et al. aus dem Jahr 2010 herangezogen.

Tabelle 3-13: Zusammenfassung verfügbarer Quellen zur Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
<b>Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)</b>			
[Kirby 2011] Prozentwerte basieren auf [Alemayehu 2010, Berruti 2007, Bianco 2003, Cabrera 2010, Morgan 2010]	Systematische Literaturrecherche mit fünf relevanten Studien zur Ermittlung der Prävalenz des CRPC. Insgesamt schließt die Publikation zwölf Studien mit insgesamt 71.179 Patienten ein.	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb von 5 Jahren	10 – 20 %
[Alemayehu 2010]	Retrospektive Studie mit 15.361 Prostatakarzinom-Patienten Daten stammen aus einer <i>managed care claims database</i>	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb von 6 Jahren	17,8 %
[Berruti 2007]	Studie mit 211 neu diagnostizierten Prostatakarzinom-Patienten anhand von Krankenhausdaten	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 55 Monaten	53 % <sup>a</sup>
[Bianco 2003]	Studie mit 1.045 Prostatakarzinom-Patienten mit radikaler Prostatektomie	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 55 Monaten (1–145 Monate)	19 %
[Cabrera 2010]	Retrospektive Studie mit 44.791 Prostatakarzinom-Patienten Daten stammen aus der <i>MarketScan US insurance claims database</i>	Beobachtung der Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom bis zum Verlassen der Datenbank (ca. 25 Monate im Mittel)	9,5 %
[Morgan 2010]	Retrospektive Studie mit 8.678 Prostatakarzinom-Patienten Daten stammen aus <i>The Health Improvement Network (THIN)</i> ; Zeitraum 2003–2007	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb 5 Jahren	11,2 %
[Akaza 2012]	Befragung von 50 Urologen (Unveröffentlichte Studie)	Anteil der Prostatakarzinom-Patienten mit CRPC	12 %

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
[Hirst 2012]	<i>General Practice Research Database</i> (GPRD); Zeitraum 1999–2009	Identifizierung von Patienten mit einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom innerhalb 10 Jahren	30,0 %
[Sternberg 2013]	<i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme</i> (DSP) – Zeitraum: Dezember 2009 bis Mai 2010	Bestimmung des Anteils der Patienten mit CRPC	40,4 % Für Deutschland: 44,4 %
<p>Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom, DSP: <i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme</i>, EOD: <i>Extent of disease</i>, GPRD: <i>General Practice Research Database</i>, THIN: <i>The Health Improvement Network</i>.</p> <p>a: Die zugrundeliegende Population erwies sich als sehr heterogen, da die erforderliche Androgendeprivationstherapie im metastasierten Stadium oder in der Adjuvanz verabreicht wurde. Somit besaßen die Patienten eine große Risikospannbreite für eine hormonrefraktäre Erkrankung sowie einen krankheitsbezogenen Tod.</p>			

### Anzahl der Patienten mit einem nicht-metastasierten CRPC (nmCRPC)

Ausgehend von dem Anteil der Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom muss der Anteil derjenigen Patienten ermittelt werden, bei denen noch keine Metastasierung nachzuweisen ist. Epidemiologische Parameter liegen lediglich für die Patienten mit Metastasierung vor, aus denen im Umkehrschluss der Anteil an Patienten mit nmCRPC hergeleitet werden kann.

Berücksichtigt man lediglich die Studien, welche das Vorliegen einer Metastase und nicht die Entwicklung einer Metastase untersuchen, so liegen diese Anteile in einer ähnlichen Größenordnung (siehe Tabelle 3-14). Wie bereits zuvor beschrieben, ist davon auszugehen, dass der Anteil in Höhe von 95 % aus der Studie von Berruti et al. (2005) auf Basis der Knochenläsionen voraussichtlich eine Überschätzung darstellt. [Berruti 2005, Kirby 2011] Der von Inoue et al. beschriebene Anteil von 83,8 % beschreibt lediglich das Vorliegen von Knochenmetastasen sowie Knochenschmerzen [Inoue 2009], wobei nicht auszuschließen ist, dass sich in den verbleibenden 16,2 % weitere Metastasenlokalisationen befinden.

Für die Herleitung des Anteils an Patienten mit nmCRPC kann auf die Quelle von Sternberg et al. aus dem Jahr 2013 zurückgegriffen werden, welche zudem Angaben für Deutschland ausweist. Insgesamt zeigten 85,3 % (296/347 Patienten) der Patienten mit einem CRPC eine Metastasierung (Knochen-, Leber-, Lungenmetastasen). Im Umkehrschluss konnte ein Anteil in Höhe von 14,7 % an Patienten mit einem nmCRPC abgeleitet werden. [Sternberg 2013]

Darüber hinaus geht aus einer Marktforschung, die seitens Astellas in Auftrag gegeben wurde, ein Anteil an Patienten in Höhe von 10 % des nmCRPC an der Gesamtanzahl an CRPC-Patienten für Deutschland hervor. Die Marktforschung basierte auf insgesamt zwei Phasen. In der Phase 1 wurden zwischen dem 6. November 2017 und 8. Dezember 2017 Telefoninterviews anhand einer repräsentativen Stichprobe an Onkologen und Urologen

hinsichtlich Umfeld und regionaler Verteilung durchgeführt. Das Ziel dieser Umfrage war den Anteil an Onkologen und Urologen bzw. Uroonkologen zu identifizieren, welche CRPC-Patienten behandelten und nachfolgend in der Phase 2 hinzugezogen werden konnten. In der Phase 2 wurde anhand der identifizierten 126 Ärzte (38 Onkologen, 46 Urologen und 42 Uroonkologen) im Zeitraum vom 16. März 2018 bis 01. Juni 2018 (Zensus und Log-Phase) die Gesamtanzahl an kastrationsresistenten sowie hormonsensitiven Patienten erhoben, welche über die letzten sechs Monate hinweg bei den Ärzten in Behandlung waren. Die gewonnenen Daten dienen der Berechnung der Inzidenz der gesamten CRPC-Patientenpopulation. Zudem wurden Informationen zu den Patientencharakteristika und gegenwärtigen Behandlungen erfasst sowie eine Quantifizierung der Patientensegmente (nmCRPC / mCRPC) vorgenommen, aus welcher der Anteil in Höhe von 10 % des nmCRPC am CRPC hervorging. [Kantar Health 2018]

Folglich wird in der Herleitung zur Zielpopulation zur Berechnung der Patienten mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Spanne von 10–14,7 % zugrunde gelegt.

Tabelle 3-14: Zusammenfassung verfügbarer Quellen zur Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms bei Vorliegen der Kastrationsresistenz

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
<b>Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms bei Vorliegen der Kastrationsresistenz</b>			
[Kirby 2011] Prozentwerte basieren auf [Berruti 2005, Inoue 2009]	Systematische Literaturrecherche mit zwölf relevanten Studien, welche insgesamt 71.179 Patienten mit Prostatakarzinom umfassen	Patienten mit Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des CRPC	≥ 84 %
[Berruti 2005]	Studie mit 200 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten in der Sekundärversorgung	Patienten mit Knochenläsionen zum Zeitpunkt der Diagnose des CRPC; Knochenmetastasen definiert als EOD ≥ 1	95 %
[Inoue 2009]	Studie mit 151 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Patienten mit Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des CRPC	83,8 %
[Moreira 2016]	Retrospektive Studie einer Krankenhauskohorte mit 458 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Anzahl der Patienten mit CRPC, die nach drei Jahren nach der Diagnose Metastasen entwickeln	56 %
[Smith 2005]	Studie mit 201 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Anzahl der Patienten mit CRPC, die innerhalb zwei Jahren nach der Diagnose Metastasen entwickeln	33 %

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
[Smith 2011]	Studie mit 331 kasttrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Anzahl der Patienten mit CRPC, die innerhalb zwei Jahren nach der Diagnose Metastasen entwickeln	46 %
[Sternberg 2013]	<i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme (DSP)</i>	Bestimmung des Anteils der Patienten mit mCRPC am Gesamt-PCa im Zeitraum: Dezember 2009 bis Mai 2010	32,2 %
			Für Deutschland: 37,9 %
		Anteil mCRPC an CRPC	79,6 %
			Für Deutschland: 85,3 %
[Kantar Health 2018]	Marktforschung zum CRPC in Deutschland. Befragung von insgesamt 126 Ärzten (Onkologen, Urologen und Uroonkologen)	Anteil nmCRPC an CRPC für Deutschland	10 %
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom, DSP: <i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme</i> , EOD: <i>Extent of disease</i> , mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, PC: Prostatakarzinom.			

### Anteil der Patienten mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einem hohen Risiko für eine Metastasierung

Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der ADT ist jedoch nicht bei allen Patienten im Stadium des nmCRPC indiziert. Während bei Patienten mit einem langsamen Voranschreiten der Erkrankung (PSA-Verdopplungszeit > 10 Monate) das Beobachten ausreichend ist, profitieren gemäß aktueller NCCN-Leitlinie die Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) insbesondere von einer frühzeitigen Behandlung. [Mohler 2018]

Basierend auf einer retrospektiven Kohortenstudie von Saad et al. aus dem Jahr 2018 wurden Daten zu 84.479 Prostatakarzinom-Patienten mittels *Optum integrated electronic health records and claims database* (2007–2017) generiert. Von diesen 84.479 Patienten erhielten 15.431 Patienten eine operative bzw. medikamentöse Kastration sowie 504 Patienten erfüllten die kontinuierlichen medikamentösen Kastrationskriterien. Von den Patienten bei denen eine PSA-Verdopplungszeit vorlag, wiesen 38,2 % (150/393) Patienten ein Hochrisiko-nmCRPC auf (definiert als PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate). Bei Berücksichtigung der Patienten ohne Angabe einer PSA-Verdopplungszeit beträgt der Anteil an Hochrisiko-Patienten gemäß Publikation in etwa 30 %. [Saad 2018]

Auf Basis der Studie von Pound et al. aus dem Jahr 1999 kann ein Anteil an Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate in Höhe von 22,2 % (46/207) basierend auf den

Angaben zu Patienten mit einem *Gleason-Score* von 5–7 ermittelt werden (siehe Abbildung 12). Dieser Wert kann jedoch insgesamt sicherlich als unterschätzt angesehen werden, da der *Gleason-Score*, welcher selbst ein Maß für das Risiko ist, in der Größenordnung zwischen 5-7 für ein mittleres Risiko steht. Für den Anteil an Patienten mit einem *Gleason-Score* 8–10 (hohes Risiko) sind keine PSA-Verdopplungszeiten ausgewiesen, welche erwartungsgemäß zu einem höheren Anteil eine kürzere PSA-Verdopplungszeit aufweisen sollten. Trifft man jedoch die Annahme, dass der Anteil an einer PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate zu den Patienten mit einem *Gleason-Score* 5–7 und einem PSA-Rezidiv  $\leq 2$  Jahre – ebenfalls ein Prädiktor für ein hohes Risiko – vergleichbar ist, so lässt sich der Anteil an Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit  $\leq 10$  Monate für die Gesamtheit aller 304 Patienten schätzen. Überträgt man den Anteil von 33,7 % (28/83) mit hohem Risiko auf die Patienten mit einem *Gleason-Score* 8-10 ( $97 \cdot 0,337 = 33$  Patienten), so ergibt sich ein Gesamtanteil in Höhe von 26,0 % (79/304). [Pound 1999]

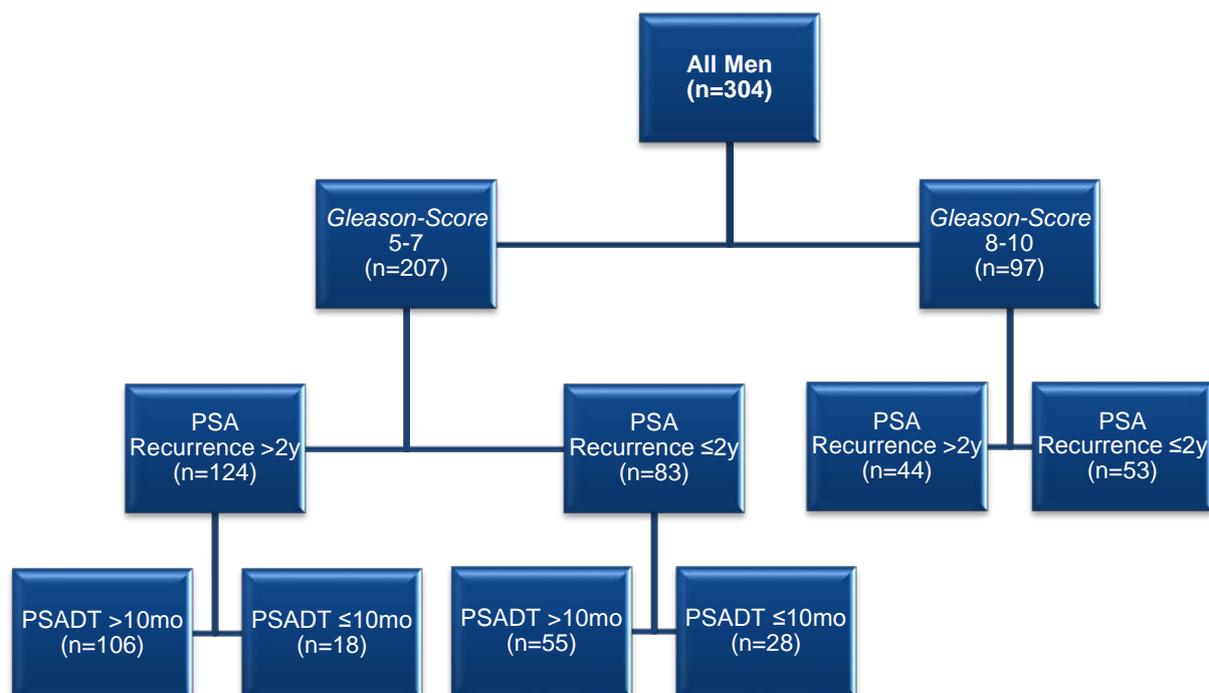


Abbildung 12: Übersicht über die Anzahl an Patienten in unterschiedlichen Zielgrößen (modifiziert nach [Pound 1999])

mo: *months* (Monate); PSADT: *PSA doubling time* (PSA-Verdopplungszeit); y: *years* (Jahre)

Legt man die Studie von Hechmati et al. zugrunde, welche den Einfluss von Knochenmetastasen auf die Lebensqualität bei Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC untersucht, so lässt sich insgesamt ein Anteil an Hochrisiko-Patienten in Höhe von 29,2 %

ermitteln. Von den 3.477 Prostatakarzinom-Patienten, für welche Daten vorliegen, wiesen 1.180 Patienten eine Kastrationsresistenz auf. 680 Patienten hatten bereits einen positiven Nachweis auf Knochenmetastasen. Von den verbleibenden 500 Patienten waren 146 Patienten (29,2 %) unter hohem Risiko (*Gleason-Score*  $\geq 8$ , oder PSA-Wert  $\geq 8$  ng/ml, oder PSADT  $\leq 10$  Monate, oder lokale Therapie zusätzlich zur systemischen Medikation) für die Entwicklung von Knochenmetastasen. [Hechmati 2012] Der Anteil an Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC stimmt mit dem ausgewiesenen Anteil in der Publikation von Saad et al. (30 %) auf Basis aller Patienten überein.

Aus den genannten Quellen ergibt sich ein übereinstimmender Anteil von 30 % an Hochrisiko-Patienten mit nmCRPC. Die Quelle von Pound et al. wird nicht berücksichtigt, da die Unsicherheit hinsichtlich des unbekanntem Anteils zu groß ist.

#### GKV-Versicherte Hochrisiko-Patienten mit einem nicht-metastasiertem CRPC (nmCRPC)

Um den relevanten GKV Anteil zu ermitteln, wurden für die Berechnung der Zielpopulation die Bevölkerungszahlen der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für Deutschland von 2015 (81.900.000 Personen in der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2018) sowie die Statistik KF18Bund (72.229.000 Personen in der GKV, inkl. mitversicherter Angehöriger) mit Stand vom Juni 2018 herangezogen. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018, Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015] Demnach betrug der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung 88,19 %.

Demzufolge ergibt sich auf Basis der Herleitungsvariante eine Zielpopulation in Höhe von 913–1.342 bzw. 805–1.184 GKV-Versicherten Hochrisiko-nmCRPC-Patienten (siehe Tabelle 3-15). Dies entspricht einem Mittelwert von insgesamt 1.128 bzw. 995 GKV-Versicherten Hochrisiko-nmCRPC-Patienten.

Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz

Zeile	Autor	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil	Berechnung
<b>Prävalenz des Prostatakarzinoms</b>				
(1)	[Robert Koch-Institut (RKI) 2017b]	5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms	271.800	
<b>Anteil der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC)</b>				
(2)	[Morgan 2010]	Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC); Zeitraum 2003/2007	11,2 %	
(3)		Patienten mit einem CRPC	30.442	(1) multipliziert mit (2)
<b>Anteil der Patienten mit nmCRPC</b>				
(4)	[Kantar Health 2018]	a) Anteil Patienten mit nmCRPC	10,0 %	
	[Sternberg 2013]	b) Patienten mit metastasiertem CRPC	85,3 %	
		c) Umkehrschluss nmCRPC-Patienten:	14,7 %	
(5)		Patienten mit einem nmCRPC	3.044 – 4.475	(3) multipliziert mit 10,0 % aus (4a) und (3) multipliziert mit 14,7 % aus (4c)
<b>Anteil der Hochrisiko-Patienten mit nmCRPC</b>				
(6)	[Hechmati 2012, Saad 2018]	Anteil an Hochrisiko-Patienten mit einem nmCRPC	30,0 %	
(7)		Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC	913 – 1.342	(5) multipliziert mit 30,0 % aus (6)
<b>Anteil der Hochrisiko-Patienten mit nmCRPC in der GKV</b>				
(8)	[Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018, Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015]	Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung	88,19 %	
(9)		GKV-Versicherte Hochrisiko nmCRPC-Patienten	805 – 1.184	(7) multipliziert mit (8)
Die Berechnung der Zielpopulation basierte auf 4 Nachkommastellen, welche erst im jeweils letzten Schritt gerundet wurden.				

## **Erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz über die nächsten 5 Jahre für das Hochrisiko-nmCRPC**

Da in der Literatur zur Prävalenz und Inzidenz für das nmCRPC sowie die Hochrisikopopulation nur beschränkte Angaben vorliegen und Zeitreihen fehlen, ist eine Fortschreibung der epidemiologischen Parameter nicht möglich. Einen Anhaltspunkt liefert die Publikation von Liede et al. aus dem Jahr 2013.

Im Rahmen des Patientenfluss-Modells auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz wurde der Anteil von 7 % für das nmCRPC bezogen auf die Gesamtpopulation aller Prostatakarzinom-Patienten in den EU5-Ländern für das Jahr 2013 auch für das Jahr 2028 geschätzt. [Liede 2013] Somit ist generell von einem konstanten Anteil bezogen auf die Gesamtfälle des Prostatakarzinoms in den nächsten Jahren auszugehen.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass die derzeit verfügbaren konventionellen bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens/Beckens oder eine Technetium-99 Knochenszintigraphie, eine signifikante Limitation der Möglichkeit zur Detektion von Metastasen aufweisen. Sobald neuere bildgebende Verfahren, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (11-C Cholin) oder die Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA)-PET, breiteren Einsatz in die diagnostische Praxis gefunden haben, wird die höhere Sensitivität dieser Verfahren eine frühere Detektion von Metastasen erlauben. Folglich wird die schnelle Weiterentwicklung der Technologien hinsichtlich der Diagnose der Metastasen einen Einfluss auf die Prävalenz des nmCRPC (insbesondere mit hohem Risiko) haben und zu einer Verkleinerung der Hochrisiko-nmCRPC-Population führen. [Anantharaman 2017] Zudem wird sich gerade bei den Hochrisikopatienten künftig der Zeitraum erheblich verkürzen, in dem die Patienten als metastasenfrei beurteilt werden und somit in dem nmCRPC-Stadium verbleiben.

In Deutschland wird bereits zum jetzigen Zeitpunkt – im Vergleich zu einigen anderen Ländern – flächendeckend bewährte Diagnostik eingesetzt. Dennoch ist auch für Deutschland zu erwarten, dass mit neuen, sensitiveren Technologien Metastasen zu einem früheren Zeitpunkt entdeckt werden und die Population der nmCRPC-Patienten insgesamt rückläufig sein wird. Dieser Rückgang wird zudem verstärkt werden, wenn die Evidenzlage zu den neueren Technologien mit den nächsten Jahren besser wird und diese weniger restriktiv in den Leitlinien empfohlen werden. Allerdings kann über den prozentualen Rückgang über die nächsten 5 Jahre keine exakte Aussage getroffen werden.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Enzalutamid (Xtandi™)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	beträchtlich	995 (Mittelwert) (Spanne: 805–1.184)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Enzalutamid eine Zielpopulation von 805–1.184 GKV-versicherten Patienten (Mittelwert: 995 GKV-versicherte Patienten). Für die Berechnung der Zielpopulation wurden – wie oben im Detail beschrieben – mehrere Quellen zur Ermittlung einer Spanne herangezogen, um den bestehenden Unsicherheiten Rechnung zu tragen.

Das vorliegende Dossier untersucht den Zusatznutzen von Enzalutamid zur medikamentösen Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Die Therapie mit Enzalutamid in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie PROSPER einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde aufgrund ihrer hohen qualitativen Ergebnissicherheit als Hinweis für den Zusatznutzen gewertet. Die Effektrichtung der untersuchten Morbiditäts- sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsendpunkte war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene – mit Ausnahme der Dimensionen Inkontinenzhilfe und Sexualfunktion (EORTC QLQ-PR25) – war niedrig, für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum Abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation zeigt sich sowohl in einer Verlängerung des

Metastasen-freien Überlebens als auch in einer Verzögerung eines Einsatzes einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. einer zytotoxischen Chemotherapie, einem höheren PSA-Ansprechen und damit einhergehend einer Verzögerung einer PSA-Progression, einer Verzögerung einer anhalten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der EQ-5D VAS) sowie einer verlängerten Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik (ermittelt anhand des EORTC QLQ-PR25). Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P unterstützen durch ihre statistische Signifikanz die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte. Das Sicherheitsprofil ergab sowohl vergleichbare Ergebnisse als auch unter Enzalutamid positive wie negative Effekte, sodass insgesamt von einer vergleichbaren Sicherheit ausgegangen werden kann. Allerdings traten unter Enzalutamid insbesondere die aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen häufiger auf sowie wenige nicht-schwerwiegende Ereignisse von geringerer klinischer Relevanz. Dagegen unterstützen gerade die positiven Effekte auf die Prostatakarzinom-spezifischen Symptome (z. B. Harnretention, akutes Nierenversagen, Hämaturie) den Vorteil von Enzalutamid hinsichtlich der Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte. Insgesamt wird durch die Therapie mit Enzalutamid eine signifikante Verzögerung bis zu einer Metastasierung erzielt, die mit einer Erhaltung der Symptomatik, eines guten Gesundheitszustandes sowie einer gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht.

Die Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie der Sicherheit ergibt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation. (Modul 4A dieses Dossiers, Abschnitt 4.4.2).

Da die Studienpopulation ausschließlich Patienten aus dem für Enzalutamid zugelassenen Anwendungsgebiet beinhaltet, d. h. erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, ergibt sich aus den Studienergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten innerhalb dieses Anwendungsgebiets von Enzalutamid. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet entspricht. Insofern ergibt sich, wie in Tabelle 3-12 dargestellt ein Mittelwert von 995 sowie eine Spanne von 805–1.184 GKV-Patienten in der Zielpopulation, für welche ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Im Vordergrund der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 stand die Suche nach validen Quellen mit aktuellem Bezug zum deutschen Versorgungskontext.

#### Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf Quellen des Robert Koch-Institutes (RKI), der deutschen S3-Leitlinie unter Federführung der DGU, des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sowie den Ausführungen der *European Association of Urology* (EAU). Zur weiteren Beschreibung der Erkrankung, wurde in Literaturdatenbanken relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesichtet.

#### Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf identifizierte Leitlinien aus einer Leitlinienrecherche. Da die Behandlung des Prostatakarzinoms einer ständigen Entwicklung unterliegt, wurde insbesondere auf nach 2010 publizierte Leitlinien Bezug genommen. Weiterhin wurde auf Daten des Robert Koch-Institutes (RKI), auf die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel sowie auf relevante Primärliteratur zurückgegriffen.

### Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung des Abschnittes 3.2.3 waren die Daten des Robert Koch-Institutes (RKI) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zu Krebs in Deutschland aus dem Jahr 2011/2012 und 2013/2014 sowie zur Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland zwischen 1990 und 2010. Zusätzlich wurden ergänzende Daten zum Thema Prostatakarzinom aus einer Datenbankabfrage beim RKI/Zentrum für Krebsregisterdaten herangezogen.

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bzw. der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen wurde sowohl auf die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen und angeführten Quellen Bezug genommen als auch weitere Quellen mit Fokus auf internationale epidemiologische Daten aus Primärquellen herangezogen. Darüber hinaus wurde noch eine seitens Astellas in Auftrag gegebene Marktforschung der Kantar Health mit Bezug auf das CRPC einbezogen.

Zentrale Quelle zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation waren die Daten des DESTATIS Zensus 2015 sowie der Statistik KF18Bund mit Stand vom Juni 2018.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei*

1. AbZ-Pharma GmbH. Flutamid-CT 250 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 11.2014. URL: [www.gelbe-liste.de](http://www.gelbe-liste.de) [Zugriff: 17.01.2018]. 2014.
2. AbZ-Pharma GmbH. Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 17.01.2018]. 2015.
3. Akaza, H., Carroll, P., Cooperberg, M. R., Hinotsu, S. Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: advancing the global understanding of prostate cancer and its management. Japanese journal of clinical oncology 2012; 42(3): 226-36.
4. Alemayehu, B., Buysman, E., Parry, D., Becker, L., Nathan, F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. Journal of medical economics 2010; 13(2): 351-61.
5. Anantharaman, A., Small, E. J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. Expert review of anticancer therapy 2017; 17(7): 625-633.
6. ASCO® Cancer.Net. Prostate Cancer: Treatment Options [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/treatment-options> [Zugriff: 05.02.2018]. 2017.
7. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.08.2018]. 2018.
8. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015.
9. Berruti, A., Mosca, A., Porpiglia, F., Bollito, E., Tucci, M. et al. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. J Urol 2007; 178(3): 838-43.

10. Berruti, A., Tucci, M., Mosca, A., Tarabuzzi, R., Gorzegno, G. et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *British journal of cancer* 2005; 93(6): 633-8.
11. Bianco, F. J., Jr., Wood, D. P., Jr., Cher, M. L., Powell, I. J., Souza, J. W. et al. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clinical prostate cancer* 2003; 1(4): 242-7.
12. Bluemel, C., Krebs, M., Polat, B., Linke, F., Eiber, M. et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative <sup>18</sup>F-Choline-PET/CT. *Clinical Nuclear Medicine* 2016; 41(7): 515-521.
13. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology* 2006; 1: 4-4.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2018 [online]. Stand: 06.2018. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf) [Zugriff: 14.07.2018]. 2018.
15. Cabrera, C., Hirst, C., Hayflinger, C., Koo, L. Comorbidity among Hormone Resistant Prostate Cancer Patients in the US. Abstracts of the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 19–22 August 2010, Brighton, UK. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19(S1): S261.
16. Cancer Research UK. About prostate cancer [online]. Stand: 05.07.2016. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/about> [Zugriff: 18.05.2018]. 2016.
17. Chin, S. N., Wang, L., Moore, M., Sridhar, S. S. A review of the patterns of docetaxel use for hormone-resistant prostate cancer at the Princess Margaret Hospital. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2010; 17(2): 24-9.
18. Cookson, M. S., Lowrance, W. T., Murad, M. H., Kibel, A. S. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015a; 193(2): 491-9.
19. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. Stand: 04.2015. 2015b.

20. Crawford, E. D., Stone, N. N., Yu, E. Y., Koo, P. J., Freedland, S. J. et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014; 83(3): 664-9.
21. Dinh, K. T., Reznor, G., Muralidhar, V., Mahal, B. A., Nezoslosky, M. D. et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(16): 1905-12.
22. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 17.01.2018]. 2014.
23. Fizazi, K., Shore, N. D., Tammela, T. L. J., Sarapohja, T., Vuorela, A. et al. ARAMIS trial: Efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(15\_suppl): TPS5094-TPS5094.
24. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377(4): 352-360.
25. Freedland, S. J., Howard, L. E., Hanyok, B. T., Kadiyala, V. K., Kuang, J. Y. et al. Validation of a bone scan positivity risk table in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international* 2016; 118(4): 570-7.
26. Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 2005; 294(4): 433-439.
27. Frieling, J. S., Basanta, D., Lynch, C. C. Current and Emerging Therapies for Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2015; 22(1): 109-120.
28. Furth, C., Makowski, M. PSMA-PET/CT und PET/MRT: Tumore und Metastasen frühzeitiger entdecken [online]. Stand: 05.2017. URL: [http://radiologie.charite.de/static/pdf/Furth\\_0517.pdf](http://radiologie.charite.de/static/pdf/Furth_0517.pdf) [Zugriff: 07.05.2018]. 2017.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 18.06.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf) [Zugriff: 17.01.2018]. 2015.
30. Gondos, A., Arndt, V., Holleczeck, B., Stegmaier, C., Ziegler, H. et al. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *International journal of cancer* 2007; 121(2): 395-400.
31. Halabi, S., Kelly, W. K., Ma, H., Zhou, H., Solomon, N. C. et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(14): 1652-9.
32. Hechmati, G., Arellano, J., Haynes, I., Gunther, O., Worsfold, A. et al. PCN118. Impact of Bone Metastases on Quality of Life in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) at High Risk for Developing Bone Metastases. *Value in Health* 2012; 15(7): A431.
33. Hirst, C. J., Cabrera, C., Kirby, M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer epidemiology* 2012; 36(6): e349-53.
34. Hong, J. H., Kim, I. Y. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean journal of urology* 2014; 55(3): 153-60.
35. Hotte, S. J., Saad, F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2010; 17 Suppl 2: S72-9.
36. Howard, L. E., De Hoedt, A. M., Aronson, W. J., Kane, C. J., Amling, C. L. et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate cancer and prostatic diseases* 2016; 19(4): 380-384.
37. Howard, L. E., Moreira, D., De Hoedt, A., Aronson, W. J., Kane, C. J. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international* 2017; 120(5b): e80-e86.

38. Humphrey, P. A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004; 17(3): 292-306.
39. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(26): 2465-2474.
40. Hwang, S. S., Chang, V. T., Alejandro, Y., Mulaparthy, S., Cogswell, J. et al. Study of hormone refractory prostate cancer: hospital care and palliative care resource use at a VA medical center. *Cancer investigation* 2004; 22(6): 849-57.
41. Inoue, T., Segawa, T., Kamba, T., Yoshimura, K., Nakamura, E. et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73(5): 1104-9.
42. Kantar Health. Market Research CRPC. Data on file. 2018.
43. Katzenwadel, A., Wolf, P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end. *Cancer Lett* 2015; 367(1): 12-7.
44. Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice* 2011; 65(11): 1180-92.
45. Kjölhede, H., Ahlgren, G., Almquist, H., Liedberg, F., Lyttkens, K. et al. <sup>18</sup>F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. *World journal of urology* 2015; 33(11): 1749-52.
46. Kohli, M., Tindall, D. J. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clinic proceedings* 2010; 85(1): 77-86.
47. Kranzbühler, B., Burger, I., Schmid, D., Sulser, T. Verbesserte Diagnostik beim Prostatakarzinom: PSMA-PET [online]. Stand: 2016. URL: [http://www.zora.uzh.ch/id/eprint/127239/1/Kranzbuehler\\_SMF\\_2016.pdf](http://www.zora.uzh.ch/id/eprint/127239/1/Kranzbuehler_SMF_2016.pdf) [Zugriff: 25.06.2018]. 2016.
48. Leitzmann, M. F., Rohrmann, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology* 2012; 4: 1-11.

49. Liede, A., Arellano, J., Hechmati, G., Bennett, B., Wong, S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(15\_suppl): e16052-e16052.
50. Liede, A., Hallett, D. C., Hope, K., Graham, A., Arellano, J. et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO Open* 2016; 1(2): e000040.
51. Lin, J. H., Macomson, B., Tunceli, O., Pericone, C., Behl, A. S. et al. Association of prostate specific-antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15\_suppl): e16525-e16525.
52. Lowrance, W. T., Murad, M. H., Oh, W. K., Jarrard, D. F., Resnick, M. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. *The Journal of Urology* 2018; 200: 1-9.
53. Martínez-Piñeiro, L., Antolín, A. R., Romero, M. E. J., Ramos, J. B. G., Bellido, D. L. et al. Prevalence and severity of fatigue in castration resistant prostate cancer in Spain: VITAL study. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl\_6): 741P-741P.
54. Medipha Santé. Pamorelin® LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 03.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 18.09.2018]. 2018.
55. Merseburger, A. S., Bellmunt, J., Jenkins, C., Parker, C., Fitzpatrick, J. M. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *The oncologist* 2013; 18(5): 558-67.
56. Metwalli, A. R., Rosner, I. L., Cullen, J., Chen, Y., Brand, T. et al. Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Urologic oncology* 2014; 32(6): 761-8.
57. Miller, K., Moul, J. W., Gleave, M., Fizazi, K., Nelson, J. B. et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2013; 16(2): 187-92.

58. Mohler, J. L., Lee, R. J., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., D'Amico, A. V. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>), Prostate Cancer. Version 3.2018 [online]. Stand: 21.06.2018. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [Zugriff: 31.07.2018]. 2018.

59. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 2016; 96: 171-176.

60. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predicting bone scan positivity in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2015; 18(4): 333-7.

61. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clinical genitourinary cancer* 2017; 15(1): 60-66.e2.

62. Morgan, C., McEwan, P., Chamberlain, G., Cabrera, C., Parry, D. PCN17. Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC): A UK Epidemiology Study. *Value in Health* 2010; 13(3): A26.

63. Morgans, A. From the Desk of the Editor: "Targeting the Unseen: Advances in Treatment of M0 CRPC" [online]. Stand: 2018. URL: <https://www.urotoday.com/center-of-excellence/advanced-prostate-cancer/from-the-editor/103457-targeting-the-unseen-advances-in-treatment-of-m0-crpc.html> [Zugriff: 18.09.2018]. 2018.

64. Morris, M. Lifting the Veil on Micrometastatic Disease: Emerging Imaging Strategies in Biochemical Recurrence. Presentation ASCO Annual Meeting 2018. 2018.

65. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Zugriff: 10.04.2018]. 2018.

66. Moul, J. W. Hormone naive prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. *Asian journal of andrology* 2015; 17(6): 929-35; discussion 933.

67. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate Cancer: diagnosis and treatment [online]. Stand: 01.2014. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068964/pdf/PubMedHealth\\_PMH0068964.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068964/pdf/PubMedHealth_PMH0068964.pdf) [Zugriff: 13.11.2017]. 2014.

68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management. Clinical guideline [online]. Stand: 08.01.2014. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175> [Zugriff: 09.01.2018]. 2014.

69. Ozcan, T., Bozlu, M., Muslu, N., Gozukara, K. H., Seyis, S. et al. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. Swiss medical weekly 2009; 139(45-46): 672-5.

70. Penson, D. F., Armstrong, A. J., Concepcion, R., Agarwal, N., Olsson, C. et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016; 34(18): 2098-106.

71. Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D. et al. Natural history of progression after psa elevation following radical prostatectomy. Jama 1999; 281(17): 1591-1597.

72. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe [online]. Stand: 2010. URL: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0L.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0L.pdf) [Zugriff: 16.01.2018]. 2010a.

73. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. Stand: 2010. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 09.01.2018]. 2010b.

74. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe [online]. Stand: 2012. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff: 16.01.2018]. 2012.

75. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe [online]. Stand: 2013. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F\\_\\_blob%3DpublicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile) [Zugriff: 16.01.2018]. 2013.

76. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe [online]. Stand: 2015. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf;jsessionid=F02E32C1C5024BCB7CDD8761A0202AF5.1\\_cid372?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=F02E32C1C5024BCB7CDD8761A0202AF5.1_cid372?_blob=publicationFile) [Zugriff: 16.01.2018]. 2015.

77. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland für die Jahre 1999 - 2014. [online]. Stand: 29.11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 01.03.2018]. 2017a.

78. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. Stand: 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile) [Zugriff: 05.01.2018]. 2017b.

79. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage: 1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland für die Jahre 2004 - 2014. [online]. Stand: 29.11.2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 02.03.2018]. 2017c.

80. Rosario, D. J., Greasley, R., Bourke, L. Castration-resistant Prostate Cancer: Preservation of Quality of Life and Well-being. Eur Urol Focus 2016; 2(5): 472-475.

81. Rozet, F., Roumeguère, T., Spahn, M., Beyersdorff, D., Hammerer, P. Non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a call for improved guidance on clinical management. World journal of urology 2016; 34(11): 1505-1513.

82. Ryan, C. J., Crawford, E. D., Shore, N. D., Underwood, W., 3rd, Taplin, M. E. et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. J Urol 2018; 200(2): 344-352.

83. Ryzewska, L. H. M., Burdett, S., Vale, C. L., Clarke, N. W., Fizazi, K. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer 2017; 84: 88-101.

84. Saad, F., Chi, K. N., Finelli, A., Hotte, S. J., Izawa, J. et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Canadian Urological Association Journal 2015; 9(3-4): 90-96.

85. Saad, F., Hotte, S. J. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada 2010; 4(6): 380-4.
86. Saad, F., Mehra, M., Small, E. J., Lawson, J., Dasgupta, A. et al. PD10-04. A POPULATION-BASED STUDY OF THE ASSOCIATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME (PSADT) WITH METASTASIS-FREE SURVIVAL (MFS) AND OVERALL SURVIVAL (OS) IN NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) PATIENTS (PTS). The Journal of Urology 2018; 199(4): e229.
87. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015.
88. Saylor, P. J., Smith, M. R. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2009; 181(5): 1998-2006; discussion 2007-8.
89. Saylor, P. J., Smith, M. R. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2013; 189(1 Suppl): S34-42; discussion S43-4.
90. Scher, H. I., Morris, M. J., Stadler, W. M., Higano, C., Basch, E. et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016; 34(12): 1402-18.
91. Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urologic oncology 2012; 30(4 Suppl): S15-9.
92. Smith, M. R. Progress in Nonmetastatic Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018a; 378(26): 2531-2532.
93. Smith, M. R., Antonarakis, E. S., Ryan, C. J., Berry, W. R., Shore, N. D. et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. European urology 2016; 70(6): 963-970.
94. Smith, M. R., Cook, R., Lee, K. A., Nelson, J. B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer 2011; 117(10): 2077-85.

95. Smith, M. R., Kabbinavar, F., Saad, F., Hussain, A., Gittelman, M. C. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2918-25.
96. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018b; 378(15): 1408-1418.
97. Smith, M. R., Saad, F., Coleman, R., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2012a; 379(9810): 39-46.
98. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(30): 3800-6.
99. Smith, M. R., Saad, F., Shore, N. D., Oudard, S., Miller, K. et al. Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis-free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics. *Journal of Clinical Oncology* 2012b; 30(5\_suppl): 6-6.
100. Soerdjbalie-Maikoe, V., Pelger, R. C., Lycklama a Nijeholt, G. A., Arndt, J. W., Zwinderman, A. H. et al. Bone scintigraphy predicts the risk of spinal cord compression in hormone-refractory prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2004; 31(7): 958-63.
101. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland, animierte Darstellung [online]. Stand: 2015. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&v=2&g> [Zugriff: 23.03.2018]. 2015.
102. Sternberg, C. N., Baskin-Bey, E. S., Watson, M., Worsfold, A., Rider, A. et al. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol* 2013; 13: 58.

103. Sullivan, P. W., Mulani, P. M., Fishman, M., Sleep, D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16(4): 571-5.

104. Takeda GmbH. Multosin® 140 Multosin® 280: Fachinformation [online]. Stand: 11.2012. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 29.03.2018]. 2012.

105. TEVA GmbH. Cyproteronacetat-GRY® 50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 18.09.2018]. 2018.

106. Tomaszewski, E. L., Moise, P., Krupnick, R. N., Downing, J., Meyer, M. et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. *The patient* 2017; 10(5): 567-578.

107. Tombal, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23 Suppl 10: x251-8.

108. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübber, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0 – April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 04.2018. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2018-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf) [Zugriff: 30.04.2018]. 2018.

109. World Health Organization (WHO). *World Cancer Report 2014*. Stand: 2014. 2014.

110. Yu, C. Y., Desai, B., Ji, L., Groshen, S., Jadvar, H. Comparative performance of PET tracers in biochemical recurrence of prostate cancer: a critical analysis of literature. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 4(6): 580-601.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Enzalutamid  + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie* oder LHRH- Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich (einmal täglich)	365	365
		Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> <b>Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)</b>				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.</p> <p>* Eine vorausgegangene Orchiektomie ist keine begleitende Maßnahme zur Therapie mit Enzalutamid, sodass sie in den Kosten nicht berücksichtigt wird. Siehe auch Erläuterungen im Text.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Tabelle 3-17 beinhaltet sowohl das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie, welche am 10. August 2017 vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs festgelegt und in der Niederschrift festgehalten wurde (Beratungsanforderung 2017-B-107). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017]:

*„Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter Androgendeprivationstherapie fortgeschritten ist, ist:*

- *das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.*

*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.“*

Bei allen Therapien handelt es sich um kontinuierliche Behandlungen, welche jedoch von unterschiedlicher Behandlungsdauer je Behandlung sind. In den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe findet sich keine maximale Behandlungsdauer, sodass in der Folge von einer Therapiedauer von einem Jahr ausgegangen wird. Sofern in der Fachinformation zwischen einer Anfangs- bzw. Erhaltungsdosis unterschieden wird, wird aufgrund der kontinuierlichen Gabe lediglich die Erhaltungsdosis berücksichtigt.

Nachfolgend wird das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich der verfügbaren Darreichungsformen / Wirkstärken charakterisiert. Bei der Wahl des wirtschaftlichsten Präparates werden jeweils die größten verfügbaren Packungsgrößen mit der höchsten verfügbaren Reichweite zur Kostenberechnung herangezogen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

Enzalutamid (Xtandi™) wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 160 mg (4 x 40 mg) als tägliche Einmalgabe in oraler Form empfohlen. Bei Patienten, welche nicht chirurgisch kastriert sind, soll während der Behandlung mit Enzalutamid die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analagon fortgesetzt werden. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018a] Unberücksichtigt bleiben allerdings die Kosten für eine eventuelle, vorausgegangene Orchiektomie, da diese nicht zeitgleich erfolgt. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und aus der Produktinformation von Xtandi™ keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wird entsprechend der Verfahrensordnung von einer ganzjährigen Therapie ausgegangen.

Als LHRH-Agonisten sind zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms in Deutschland Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin sowie die LHRH-Antagonisten Abarelix und Degarelix zugelassen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017]

### *Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation*

#### *LHRH-Agonisten*

Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie in einer Dosis von 3,75 mg (Pamorelin® LA 3,75 mg, DECAPEPTYL N) oder als 3- (Pamorelin® LA 11,25 mg) bzw. als 6-Monats-Therapie (Pamorelin® LA 22,5 mg) eingesetzt. [Ferring GmbH 2015, Ipsen Pharma GmbH. 2017, Medipha Santé 2018a, Medipha Santé 2018b] Für die vorliegende Kostenberechnung wird aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Depotpräparat über sechs Monate herangezogen. Pamorelin® LA 22,5 mg soll gemäß Fachinformation alle sechs Monate (24 Wochen) verabreicht werden. Dies bedeutet, dass in Abhängigkeit des Verabreichungszeitpunktes in einem Kalenderjahr zwei bzw. drei Applikationen möglich sind. Da bei einer kontinuierlichen Gabe mehrheitlich zwei Anwendungen pro Jahr notwendig sind, wird der übersichtshalber im nachfolgenden lediglich die Berechnung auf Basis von zwei Applikationen pro Jahr ausgewiesen.

Goserelin (Zoladex®) wird als Depotimplantat alle 28 Tage (3,6 mg) oder dreimonatlich (10,8 mg) verabreicht. [AstraZeneca GmbH 2015a, AstraZeneca GmbH 2015b] Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat zur dreimonatlichen Verabreichung in der Packungsgröße N2 herangezogen.

Leuprorelin kann monatlich (ELIGARD® 7,5 mg, Enantone® Monats-Depot 3,75 mg), als 3- (ELIGARD® 22,5 mg, Trenantone® 11,25 mg) oder als 6-Monats-Depotpräparat (ELIGARD® 45 mg, Sixantone® 30 mg) mittels Injektion bzw. in Form von Retardmikrokapseln in je nach Anwendungszeitraum pro Gabe unterschiedlicher Wirkstärke verabreicht werden. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b, Astellas Pharma Europe B.V. 2018c, Astellas Pharma Europe B.V. 2018d, Takeda GmbH 2017b, Takeda GmbH 2017a, Takeda GmbH 2017c] Speziell für das palliative Setting stehen zudem die monatliche

(Lutrate<sup>®</sup> Depot 3,75 mg) oder dreimonatliche Depotinjektion (Lutrate<sup>®</sup> Depot 22,5 mg) zur Verfügung. [GP PHARM 2017a, GP PHARM 2017b] Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das 3-Monats-Depot in der Packungsgröße N2 herangezogen. Da Leuprorelin bereits generisch verfügbar ist, wird das 3-Monats-Depotpräparat der Firma Hexal (Leuprone HEXAL 3-Monatsdepot) der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Buserelin wird täglich (Profact<sup>®</sup> pro injectione: subkutan an Behandlungstagen 1 bis 7 in drei Einzeldosen pro Tag, Profact<sup>®</sup> nasal: ab 8. Behandlungstag sechsmal täglich zwei Sprühstöße) oder als 2- (Profact<sup>®</sup> Depot 6,3 mg) bzw. 3-Monats-Depot (Profact<sup>®</sup> Depot 9,45 mg) verabreicht. [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015a, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015b, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2016] Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat für die dreimonatliche Verabreichung in der Packungsgröße N2 herangezogen.

Histrelin (VANTAS 50 mg Implantat) ist seit dem 01.03.2015 außer Vertrieß. [Lauer-Fischer 2017] Seit dem 15.02.2017 wird Histrelin gar nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Eine Darstellung der Kosten erfolgt daher im Weiteren nicht mehr.

### *LHRH-Antagonisten*

Degarelix wird monatlich (FIRMAGON 80 mg bzw. FIRMAGON 120 mg [einmalig zwei Applikationen als Anfangsdosis]) verabreicht. [Ferring Pharmaceuticals A/S 2014b, Ferring Pharmaceuticals A/S 2014a] Für die vorliegende Kostenberechnung wird die Erhaltungsdosis von monatlich 80 mg FIRMAGON sowie die N3-Packung, welche einem Quartal entspricht, herangezogen.

Abarelix (PLENAXIS 100 mg) ist seit dem 01.06.2014 außer Vertrieß. [Lauer-Fischer 2016] Seit dem 15.05.2016 wird Abarelix gar nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Eine Darstellung erfolgt daher im Weiteren nicht mehr.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben zur Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation unter dem zu bewertenden Arzneimittel. Es ergeben sich keine Abweichungen hinsichtlich des Behandlungsmodus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Enzalutamid  + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH- Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich (einmal täglich)	365
		Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)</b>			
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH- Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,16 g	365 x 0,16 g = 58,40 g
<b>+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>				
<i>LHRH-Agonisten</i>				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Depotinjektion)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,09 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 1 Dosierseinheit für Depotarzneiformen	4 x 5 mg <sup>a</sup> = 20,0 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelinacetat)	$365 \times 0,11 \text{ mg} = 40,15 \text{ mg}$
<b>LHRH-Antagonisten</b>				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 2,7 mg	$365 \times 2,7 \text{ mg} = 985,50 \text{ mg}$
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)</b>				
<b>LHRH-Agonisten</b>				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Depotinjektion)	$365 \times 0,134 \text{ mg} = 48,9 \text{ mg}$
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	$365 \times 0,129 \text{ mg} = 47,09 \text{ mg}$
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 1 Dosierungseinheit für Depotarzneiformen	$4 \times 5 \text{ mg}^a = 20,0 \text{ mg}$
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelinacetat)	$365 \times 0,11 \text{ mg} = 40,15 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>LHRH-Antagonisten</b>				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	365	Amtliche DDD: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,50 mg
Abkürzungen: DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; mg: Milligramm; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. a: LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-19 basieren auf der *Defined Daily Dose* (DDD) und wurden der Anatomisch-therapeutisch chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt für das Jahr 2018 entnommen. [Fricke 2018a] Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich durch Multiplikation der DDD mit den Behandlungstagen pro Jahr.

$$DDD (g) \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$$

Nach Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) beziehen sich die DDD für Buserelin-, Goserelin- und Triptorelin-haltige Depotimplantate bzw. Depotinjektionen auf die Base und einen Zyklus von 28 Tagen. Für Leuprorelin-haltige Depotarzneiformen wird abweichend zum Vorgehen der Welt Gesundheitsorganisation (WHO) die DDD auf eine Dosisseinheit (entspricht einer Applikationsform) je Behandlungszeitraum festgesetzt. [Fricke 2018b] Folglich ergibt sich für Leuprorelin auf Basis des 5 mg Depotimplantates (3 Monate) ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20,0 mg (4 Dosisseinheiten x je 5 mg je Applikation = 20,0 mg).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<i>Enzalutamid</i>		
Enzalutamid	PZN: 13980224 Xtandi 40 mg Filmtabletten 112 Filmtabletten zu 40 mg, N2: 3.518,43 €	3.516,66 €
<b>+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>		
<i>LHRH-Agonisten</i>		
Triptorelin	PZN: 01164689 Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 944,11 €	890,68 €
Goserelin	PZN: 00244831 Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.013,23 €	955,97 €
Leuprorelin	PZN: 02044898 LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 730,47 €	694,56 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Buserelin	PZN: 00577515 Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.027,81 €	969,74 €
<b>LHRH-Antagonisten</b>		
Degarelix	PZN: 06436514 FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 555,41 €	523,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>		
<b>LHRH-Agonisten</b>		
Triptorelin	PZN: 01164689 Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 944,11 €	890,68 €
Goserelin	PZN: 00244831 Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.013,23 €	955,97 €
Leuprorelin	PZN: 02044898 LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 730,47 €	694,56 €
Buserelin	PZN: 00577515 Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.027,81 €	969,74 €
<b>LHRH-Antagonisten</b>		
Degarelix	PZN: 06436514 FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 555,41 €	523,50 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> , PZN: Pharmazentralnummer.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 01.10.2018. [Lauer-Fischer 2018a, Lauer-Fischer 2018b, Lauer-Fischer 2018c, Lauer-Fischer 2018d, Lauer-Fischer 2018e, Lauer-Fischer 2018f]

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

$$\begin{aligned} & \text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \\ & \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{Herstellerrabatt (7 \% des} \\ & \quad \text{Herstellerabgabepreises)} \end{aligned}$$

#### Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenabgabepreis von Enzalutamid beträgt 3.518,43 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) und der Herstellerabgabepreis 2.823,78 €. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises werden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird. Im Falle von Enzalutamid fällt kein Herstellerrabatt an, da durch den Erstattungsbetrag mit Wirkung zum 01.05.2018 die gesetzlichen Abschläge nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V abgelöst wurden. Eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten kann Tabelle 3-21 entnommen werden.

Tabelle 3-21: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enzalutamid

	Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Packung Xtandi™ 40 mg Filmtabletten, 112 Stück	2.823,78 €	
+	Großhandelshöchstzuschlag (3,15 % auf HAP [maximal 37,80 €] + 70 Cent)	38,50 €	§ 2 AMPreisV Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	2.862,28 €	
+	Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 € + 16 Cent)	94,38 €	§ 3 (1) AMPreisV Apothekenzuschläge für Fertigarzneimittel
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	2.956,66 €	
+	Umsatzsteuer (19 % auf Netto-AVP)	561,77 €	
=	<i>Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)</i>	<i>3.518,43 €</i>	
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 € aktuell)	1,77 €	§ 130 SGB V Rabatt
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	0 €	§ 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer
=	<b>GKV Kosten des Arzneimittels</b>	<b>3.516,66 €</b>	
<p>Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP Herstellerabgabepreis; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch.</p> <p>a: Im Falle von Xtandi™ wurden die gesetzlichen Abschläge nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V mit dem Erstattungsbetrag abgelöst.</p>			

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 3.516,66 €

Für die anderen Präparate wurde bei der Berechnung analog verfahren.

Gemäß § 130a SGB V Abs. 3b liegt bei patentfreien, wirkstoffgleichen Arzneimitteln der Herstellerrabatt hingegen bei 10 %, welcher durch eine entsprechende Preissenkung bis auf 0 % vermindert werden kann. Für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel kommt ein Rabatt nach § 130a Abs. 1 in Höhe von 6 % hinzu.

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (1,77 €)} - \text{Herstellerrabatt (6 \% - 16 \% des Herstellerabgabepreises)}$$

Eine Übersicht der Preiskomponenten bzw. eine vereinfachte Herleitung der GKV-Kosten der jeweiligen herangezogenen zweckmäßigen Vergleichspräparate findet sich in Tabelle 3-22.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Hersteller abgabepreis in Euro	Hersteller abschluss in Euro	Apotheken einkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis <sup>a</sup> nach Rabatten in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Enzalutamid (Xtandi 40 mg, 112 Stück)	2823,78 €		2.862,28 €	1,77 €	3.518,43 €	<b>3.516,66 €</b>
<b>+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>						
<b>LHRH-Agonisten</b>						
Triptorelin (Pamorelin <sup>®</sup> LA 22,5 mg, 1 Stück)	738,05 €	51,66 €	762,00 €	1,77 €	944,11 €	<b>890,68 €</b>
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> 10,8 mg, 2 Stück)	792,72 €	55,49 €	818,39 €	1,77 €	1.013,23 €	<b>955,97 €</b>
Leuprorelin LEUPRONE HEXAL 5 mg, 2 St.)	569,07 €	34,14 €	587,70 €	1,77 €	730,47 €	<b>694,56 €</b>
Buserelin (Profact <sup>®</sup> Depot 9,45 mg, 2 Stück)	804,26 €	56,30 €	830,29 €	1,77 €	1.027,81 €	<b>969,74 €</b>
<b>LHRH-Antagonisten</b>						
Degarelix (FIRMAGON 80 mg, 3 Stück)	430,61 €	30,14 €	444,87 €	1,77 €	555,41 €	<b>523,50 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
<b>Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>						
<b>LHRH-Agonisten</b>						
Triptorelin (Pamorelin <sup>®</sup> LA 22,5 mg, 1 Stück)	738,05 €	51,66 €	762,00 €	1,77 €	944,11 €	<b>890,68 €</b>
Goserelin (Zoladex <sup>®</sup> 10,8 mg, 2 Stück)	792,72 €	55,49 €	818,39 €	1,77 €	1.013,23 €	<b>955,97 €</b>
Leuprorelin LEUPRONE HEXAL 5 mg, 2 St.)	569,07 €	34,14 €	587,70 €	1,77 €	730,47 €	<b>694,56 €</b>

Arzneimittel	Hersteller abgabepreis in Euro	Herstellerabschlag in Euro	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekenverkaufspreis in Euro	GKV-Preis <sup>a</sup> nach Rabatten in Euro
Buserelin (Profact® Depot 9,45 mg, 2 Stück)	804,26 €	56,30 € <sup>b</sup>	830,29 €	1,77 €	1.027,81 €	<b>969,74 €</b>
<b>LHRH-Antagonisten</b>						
Degarelix (FIRMAGON 80 mg, 3 Stück)	430,61 €	30,14 € <sup>b</sup>	444,87 €	1,77 €	555,41 €	<b>523,50 €</b>
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; mg: Milligramm; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch.</p> <p>a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag.  b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1  c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und Abs. 3b</p>						

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben zur Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation unter dem zu bewertenden Arzneimittel. Es ergeben sich keine Abweichungen hinsichtlich Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Enzalutamid  + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiectomie oder LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine	Keine
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b, Astellas Pharma Europe B.V. 2018c, Astellas Pharma Europe B.V. 2018d, Astellas Pharma Europe B.V. 2018a, AstraZeneca GmbH 2015a, AstraZeneca GmbH 2015b, Ferring GmbH 2015, Ferring Pharmaceuticals A/S 2014b, Ferring Pharmaceuticals A/S 2014a, GP PHARM 2017a, GP PHARM 2017b, Ipsen Pharma GmbH. 2017, Medipha Santé 2018a, Medipha Santé 2018b, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015a, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2015b, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2016, Takeda GmbH 2017b, Takeda GmbH 2017a, Takeda GmbH 2017c]

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Keine	Keine

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Enzalutamid  + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)</b>				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine	Keine
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<i>Enzalutamid</i>			
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	45.844,00 €	45.614.780,00 € (36.904.420,00 €– 54.279.296,00 €)
<b>+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>			
<i>LHRH-Agonisten</i>			
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.781,36 € <sup>h</sup>	1.772.453,20 € (1.433.994,80 €– 2.109.130,24 €)
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.911,94 €	1.902.380,30 € (1.539.111,70 €– 2.263.736,96 €)
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.389,12 €	1.382.174,40 € (1.118.241,60 €– 1.644.718,08 €)
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.939,48 €	1.929.782,60 € (1.561.281,40 €– 2.296.344,32 €)
<i>LHRH-Antagonisten</i>			
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	2.094,00 € <sup>h</sup>	2.083.530,00 € (1.685.670,00 €– 2.479.296,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
<b>Gesamt</b>	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	<b>47.233,12 € – 47.938,00 €</b>	<b>47.390.626,80 € (38.022.661,60 € – 56.758.592,00 €)</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</b>			
<b>LHRH-Agonisten</b>			
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.781,36 € <sup>c</sup>	1.772.453,20 € (1.433.994,80 € – 2.109.130,24 €)
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.911,94 €	1.902.380,30 € (1.539.111,70 € – 2.263.736,96 €)
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.389,12 € <sup>c</sup>	1.382.174,40 € (1.118.241,60 € – 1.644.718,08 €)
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	1.939,48 € <sup>c</sup>	1.929.782,60 € (1.561.281,40 € – 2.296.344,32 €)
<b>LHRH-Antagonisten</b>			
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	2.094,00 € <sup>c</sup>	2.083.530,00 € (1.685.670,00 € – 2.479.296,00 €)
<b>Gesamt</b>	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonmCRPC	<b>1.389,12 € – 2.094,00 €</b>	<b>1.798.768,80 € (1.118.241,60 € – 2.479.296,00 €)</b>
<p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.</p> <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 995 Patienten (Mittelwert) und 805 bzw. 1.184 Patienten (Spanne).</p> <p>c: Tagestherapiekosten von 125,60 € multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>d: 2 Packungen Pamorelin<sup>®</sup> LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1</p> <p>e: 2 Packungen Zoladex<sup>®</sup> 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2</p> <p>f: 2 Packungen LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2</p> <p>g: 2 Packungen Profact<sup>®</sup> Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2</p> <p>h: 4 Packungen FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3</p>			

## Berechnung der Jahrestherapiekosten

Im Folgenden werden die Rechenwege je Wirkstoff zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient sowie der GKV-Gesamtkosten dargestellt:

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Enzalutamid*

Die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich für Enzalutamid aus den Tagestherapiekosten multipliziert mit der Anzahl an Verabreichungen pro Jahr. Die Kosten pro Tag sowie die Jahrestherapiekosten berechnen sich wie folgt:

$$\text{GKV-Tagestherapiekosten pro Patient} = (\text{GKV-Kosten pro Packung} : \text{Anzahl an Tabletten pro Packung}) \times \text{empfohlene Tagesdosis}$$

Für die Behandlung mit Enzalutamid wird eine Tagesdosis von 160 mg empfohlen, welche 4 Tabletten à 40 mg entspricht.

$$(3.516,66 \text{ €} : 112 \text{ Filmtabletten}) \times 4 \text{ Filmtabletten} = 125,60 \text{ € pro Tag}$$

$$125,60 \text{ €} \times 365 = 45.844,00 \text{ € pro Jahr}$$

Somit betragen für Enzalutamid die Tagestherapiekosten 125,60 € und die Jahrestherapiekosten 45.844,00 € pro Patient bei 365 Verabreichungen pro Jahr. Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 45.844,00 € mit dem Mittelwert der Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 45.614.780,00 € (36.904.420,00 € – 54.279.296,00 €).

#### *Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation*

#### *LHRH-Agonisten*

#### *Triptorelin*

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Triptorelin wurde auf das 6-Monats-Depot (Pamorelin LA 22,5 mg) in der Packungsgröße N1 (1 Stück) zurückgegriffen. Die Jahrestherapiekosten pro Patient setzten sich somit aus der Multiplikation der GKV-Kosten pro Packung und der Anzahl an Verabreichungen pro Jahr zusammen:

$$890,68 \text{ €} \times 2 = 1.781,36 \text{ € pro Jahr}$$

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für Triptorelin auf 1.781,36 € bei zwei Verabreichungen eines 6-Monats-Depots pro Jahr. Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1.781,36 € mit dem Mittelwert der

Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.772.453,20 € (1.433.994,80 €– 2.109.130,24 €).

### *Goserelin*

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Goserelin wurde auf das 3-Monats-Depot (Zoladex® 10,8 mg) in der Packungsgröße N2 (2 Fertigspritzen) zurückgegriffen. Die Jahrestherapiekosten pro Patient setzten sich somit aus der Multiplikation der GKV-Kosten pro Packung und der Anzahl an Verabreichungen pro Jahr zusammen:

$$955,97 \text{ €} \times 2 = 1.911,94 \text{ €}$$

Die Therapiekosten betragen für Goserelin bei vier Verabreichungen eines 3-Monats-Depots jährlich 1.911,94 € pro Patient. Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1.911,94 € mit dem Mittelwert der Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.902.380,30 € (1.539.111,70 €– 2.263.736,96 €).

### *Leuprorelin*

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Leuprorelin basieren auf LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implantat in einer Fertigspritze (N2, 2 Stück). Pro Jahr werden vier 3-Monats-Depots benötigt:

$$694,56 \text{ €} \times 2 = 1.389,12 \text{ €}$$

Die Therapiekosten betragen für Leuprorelin bei vier Verabreichungen eines 3-Monats-Depots jährlich 1.389,12 € pro Patient. Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1.389,12 € mit dem Mittelwert der Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.382.174,40 € (1.118.241,60 €– 1.644.718,08 €).

### *Buserelin*

Der Wirkstoff Buserelin kann als 3-Monatsimplantat (Profact® Depot 9,45 mg) verabreicht werden. Für die Kostenberechnung wird die N2-Packung mit zwei Fertigspritzen herangezogen. Insgesamt werden auf das Jahr gerechnet vier 3-Monatsimplantate benötigt:

$$969,74 \text{ €} \times 2 = 1.939,48 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für Buserelin demnach auf 1.939,48 € bei vier Verabreichungen pro Jahr. Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1.939,48 € mit dem Mittelwert der Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 1.929.782,60 € (1.561.281,40 €– 2.296.344,32 €).

### *LHRH-Antagonisten*

#### *Degarelix*

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Degarelix basieren auf FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (N3, 3 Stück). Die Verabreichung von Degarelix erfolgt monatlich, weshalb pro Jahr vier N3-Packungsgrößen von FIRMAGON 80 mg benötigt werden:

$$523,50 \text{ €} \times 4 = 2.094,00 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten für Degarelix betragen auf Basis von vier N3-Packungsgrößen jährlich 2.094,00 € pro Patient. Durch Multiplikation der Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 2.094,00 € mit dem Mittelwert der Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 2.083.530,00 € (1.685.670,00 € – 2.479.296,00 €).

Insgesamt ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid einschließlich des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivationstherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 47.233,12 € – 47.938,00 € pro Patient. Die Bildung der Spanne erfolgte unter Berücksichtigung des günstigsten (Leuprorelin) sowie teuersten (Degarelix) LHRH-Analogen. Bezogen auf die Zielpopulation entstehen im Durchschnitt GKV-Kosten in Höhe von 47.390.626,80 € (38.022.661,60 € – 56.758.592,00 €).

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben zur Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation unter dem zu bewertenden Arzneimittel. Es ergeben sich keine Abweichungen hinsichtlich der Jahrestherapiekosten pro Patient sowie für die GKV-Gesamtkosten.

Bei alleiniger Betrachtung des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivationstherapie entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.389,12 € – 2.094,00 € Bezogen auf die Zielpopulation im Mittel von 995 Patienten (Spanne: 805 – 1.184 Patienten), ergeben sich GKV-Gesamtkosten von 1.798.768,80 € (1.118.241,60 € – 2.479.296,00 €).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, wird von einer durchschnittlichen Zielpopulation in Höhe von 995 Patienten (Spanne: 805-1.184 GKV-Patienten) ausgegangen.

Im Folgenden wird ausgeführt, welche Versorgungsanteile für Enzalutamid in dieser Zielpopulation erwartet werden, und welche Rolle mögliche Einflussfaktoren dabei spielen könnten. Im Einzelnen werden betrachtet:

- Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiteren aktuell vorhandenen Therapieoptionen
- Kontraindikationen und Therapieabbruchraten
- Versorgungskontext
  - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
  - Ambulanter und stationärer Bereich
- Patientenpräferenz
- Weitere Neuzulassungen

### **Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Enzalutamid wurde von Astellas die vom G-BA festgelegte ZVT „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017]

Derzeit sind die Behandlungsmöglichkeiten des Hochrisiko-nmCRPC sehr stark limitiert und es fehlt an einem klar definierten Therapiestandard. In der aktuellen Fassung der deutschen S3-Leitlinie mit Stand von April 2018 wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation empfohlen. Für die weiteren Wirkstoffe – wie zum Beispiel Abirateronacetat oder Docetaxel – liegt keine Evidenz zur Behandlung eines PSA-Rezidivs vor, weshalb für diese keine Empfehlungen in den Leitlinien vorliegen.

Die in der Zulassung von Enzalutamid eingeschlossenen Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung spiegeln exakt das Patientenkollektiv wider, welches aufgrund der kurzen PSA-Verdopplungszeit für eine zusätzliche medikamentöse Therapie neben der ADT infrage kommt. Für die restlichen Patienten im Stadium des nmCRPC stellt die Beobachtung eine Option dar, da diese Patienten eine relativ träge Erkrankungshistorie aufweisen.

Folglich ist davon auszugehen, dass alle Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC auch für eine zusätzliche Behandlung geeignet sind und besonders von einer frühzeitigen Therapie profitieren.

### **Kontraindikationen und Therapieabbruchraten**

Als Kontraindikationen von Enzalutamid sind in der Produktinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Enzalutamid enthaltenen sonstigen Bestandteile sowie eine potentielle Schwangerschaft genannt. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018a] Es ist somit nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

In der PROSPER-Studie war der häufigste Grund des Therapieabbruchs die Krankheitsprogression, gefolgt von Nebenwirkungen (siehe Modul 4A) sowie zurückgezogener Einwilligung durch die Patienten (siehe Modul 4A). Aufgrund der relativ guten Verträglichkeit von Enzalutamid erscheint die Annahme plausibel, dass die meisten Patienten die Therapie längerfristig fortführen werden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Enzalutamid lag in der PROSPER-Studie bei 18,4 Monaten. Insgesamt scheinen die Therapieabbruchraten keinen Einfluss auf den Versorgungskontext und die geschätzten erwarteten jährlichen Versorgungsanteile zu haben, da Patienten voraussichtlich eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr haben werden.

## Versorgungskontext

### *Einfluss von Steuerungsinstrumenten*

Es ist davon auszugehen, dass Leitlinien einen Einfluss auf den Einsatz des Medikamentes haben. Im Bereich der Onkologie werden die Leitlinien kontinuierlich aktualisiert und an die neueste Datenlage angepasst. Enzalutamid wird bereits in Leitlinien in der Indikation „Behandlung des mCRPCs nach Chemotherapie“ sowie „Behandlung des mCRPCs vor Chemotherapie“ genannt. Dabei wird Enzalutamid mit dem Level 1a und dem Grad A bzw. Stark gemäß neuem Empfehlungsgrad der EAU empfohlen. [Mottet 2018, Wirth 2018]

Es ist nicht absehbar, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit die Empfehlungen Eingang in die Versorgungspraxis finden werden. Auch unter Berücksichtigung der vor kurzem erst aktualisierten deutschen S3-Leitlinie. Lediglich die aktuelle NCCN-Leitlinie mit Stand von Juni 2018 führt bereits Apalutamid zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC auf, welches bei der FDA bereits 5 Monate vor Enzalutamid (13.07.2018) zugelassen und damit einhergehend in der NCCN-Leitlinie berücksichtigt wurde. [Mohler 2018]

### *Ambulanter und stationärer Bereich*

In der Regel wird das Hochrisiko-nmCRPC in diesem Stadium nicht im stationären Bereich behandelt. Patienten mit dieser Diagnose werden meistens aus anderen Gründen in die Klinik aufgenommen. Zudem ist es aufgrund der oralen Applikationsform nicht notwendig, die Behandlung stationär durchzuführen. Deshalb erfolgt hier keine gesonderte Betrachtung des stationären Bereichs.

## Patientenpräferenz

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass der Patient sich der Empfehlung des Arztes anschließen wird. Aus diesem Grund werden die Patientenpräferenzen *per se* für die Entscheidung zwischen verschiedenen medikamentösen Behandlungen keine Rolle spielen. Möglicherweise wird im Laufe der nächsten Jahre von Betroffenen eine gut verträgliche Therapie, wie Enzalutamid, dem einfachen Abwarten des Krankheitsfortschreitens bevorzugt.

### **Weitere Neuzulassungen**

In etwa zeitgleich zur europäischen Zulassung von Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, wird auch die Zulassung von Apalutamid der Firma Janssen-Cilag erwartet. Es wird davon ausgegangen, dass beide Therapieoptionen eine gleichstarke Marktpenetration erfahren und einen vergleichbaren Marktanteil (50:50) erhalten werden.

Inwieweit in den nächsten Jahren weitere Therapien für das vergleichbare Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms den Markt durchdringen werden bzw. wie sich der Einfluss weiterer Neuzulassungen auf die erwarteten Versorgungsanteile in den Folgejahren entwickelt, ist derzeit nicht abzuschätzen.

### **Schlussfolgerungen zum erwarteten Versorgungsanteil**

Es ist davon auszugehen, dass alle Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung, welche sich im Stadium des nmCRPC befinden, eine Behandlung erhalten bzw. vom Abwartenden Vorgehen umgestellt werden. Von diesen 995 Patienten (Mittelwert; 805 – 1.184 [Spanne]) werden voraussichtlich 50 % mit Enzalutamid behandelt, da unmittelbar mit der Zulassung von Enzalutamid auch Apalutamid verfügbar sein wird und von einem vergleichbaren Marktanteil (50/50) beider auszugehen ist. Die 498 Patienten (403 – 592 Patienten), welche mit Enzalutamid im ersten Jahr behandelt werden entsprechen 50 % der geschätzten Zielpopulation in Höhe von 995 GKV-relevanten Patienten (805–1.184 [Spanne]).

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass in den Folgejahren die GKV-relevante Patientenpopulation sowie die damit einhergehende Anzahl der Patienten, welche mit Enzalutamid behandelt werden, rückläufig sein werden. Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, werden aufgrund der sensitiveren und hochauflösenden Detektionsmöglichkeiten (z. B. PSMA-PET) – unabhängig von der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der nächsten Jahre – weniger Patienten im Hochrisiko-nmCRPC diagnostiziert werden, da bereits Metastasen < 8 mm viel früher nachgewiesen werden können.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Aspekte geht Astellas davon aus, dass die erwartete Patientenpopulation und damit die zu erwartenden Jahrestherapiekosten deutlich reduziert sein werden (Tabelle 3-27). Sofern der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkennt, wird von ca. 498 Patienten (403–592 Patienten) im ersten Jahr ausgegangen. Die Jahrestherapiekosten werden somit im ersten Jahr ca. 23.707.121,68 € (19.034.947,36 €– 28.379.296,00 €) betragen. In den nachfolgenden Jahren wird aufgrund eines breiteren Einsatzes sensitiverer Diagnostik (z. B. PSMA-PET) von einer rückläufigen Patientenzahl ausgegangen. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine valide Schätzung abgegeben werden kann, wird auf die Ausweisung der Patientenpopulation in den nachfolgenden Jahren verzichtet.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteilen von Enzalutamid

	<b>Erwartete Versorgungsanteile im ersten Jahr nach Zulassung der Indikationserweiterung</b>	<b>Jahrestherapiekosten im ersten Jahr nach Zulassung der Indikationserweiterung</b>
Geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	995 Patienten (Mittelwert) (805–1.184 Patienten)	47.390.626,80 € (38.022.661,60 €– 56.758.592,00 €) <sup>a</sup>
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die im ersten Jahr mit Enzalutamid behandelt werden	498 Patienten (Mittelwert) (403–592 Patienten)	23.707.121,68 € (19.034.947,36 €– 28.379.296,00 €) <sup>b</sup>
<p>a: unterer Wert der Spanne: 2 Packungen LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 plus Xtandi 40 mg, N2 für 995 Patienten (Mittelwert) und 805–1.184 Patienten (Spanne); oberer Wert: 4 Packungen FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 plus Xtandi 40 mg, N2 für 995 Patienten (Mittelwert) und 805–1.184 Patienten (Spanne).</p> <p>b: unterer Wert der Spanne: 2 Packungen LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 plus Xtandi 40 mg, N2 für 498 Patienten (Mittelwert) und 403–592 Patienten (Spanne); oberer Wert: 4 Packungen FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 plus Xtandi 40 mg, N2 für 498 Patienten (Mittelwert) und 403–592 Patienten (Spanne).</p> <p>Die Berechnung der Zielpopulation basierte auf 4 Nachkommastellen, welche erst im jeweils letzten Schritt gerundet wurden.</p>		

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Grundlage für die Angabe zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch, DDD und zusätzliche GKV-Leistungen des im Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittels bilden die Fachinformationen sowie die ATC-Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt des WiDO.

Die Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Apothekenverkaufspreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der WEBAPO<sup>®</sup>LAUER-Steuer am 01.10.2018 entnommen.

Hinsichtlich der Beschreibung der Versorgungsanteile wurden Informationen aus Dokumenten vom G-BA, Leitlinien und Fachinformationen gewonnen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 29.10.2018]. 2018a.

2. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 7,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.08.2018]. 2018b.

3. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.08.2018]. 2018c.

4. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 14.08.2018]. 2018d.

5. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 3,6 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015a.

6. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015b.

7. Ferring GmbH. DECAPEPTYL N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015.

8. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 17.01.2018]. 2014a.

9. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 17.01.2018]. 2014b.

10. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 05.2018. URL: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html) [Zugriff: 03.10.2018]. 2018a.
11. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. [online]. Stand: 05.2018. URL: [http://www.wido.de/arz\\_atcddd-klassifi.html](http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html) [Zugriff: 03.10.2018]. 2018b.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017.
13. GP PHARM, S.A. Lutrate® Depot 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2017a.
14. GP PHARM, S.A. Lutrate® Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 02.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2017b.
15. Ipsen Pharma GmbH. Pamorelin® LA 3,75 mg: Fachinformation [online]. Stand: 06.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2017.
16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PLENAXIS 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension [online]. Stand: 15.05.2016. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2016.
17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANTAS 50 mg Implantat [online]. Stand: 15.02.2017. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2017.
18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FIRMAGON 80 mg Plv.u.Lösungsm.z.Her.e.Inj.-Lsg. 3 St [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2018a.
19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg Implan.i.e.FS 2 St [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2018b.

20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PAMORELIN LA 22,5 mg P.u.LM.z.H.e.Depot-Inj.-Susp. 1 St [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2018c.
21. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PROFACT Depot 9,45 mg 3-Monatsimplant.i.e.F.-Spr. 2X1 St [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2018d.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Xtandi 40 mg Filmtabletten 112 St [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2018e.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ZOLADEX 10,8 mg 3-Monats Depot Implant.i.e.F.-Spr. 2 St [online]. Stand: 01.10.2018. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2018f.
24. Medipha Santé. Pamorelin<sup>®</sup> LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 03.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 18.09.2018]. 2018a.
25. Medipha Santé. Pamorelin<sup>®</sup> LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 03.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 18.09.2018]. 2018b.
26. Mohler, J. L., Lee, R. J., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., D'Amico, A. V. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>), Prostate Cancer. Version 3.2018 [online]. Stand: 21.06.2018. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [Zugriff: 31.07.2018]. 2018.
27. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Zugriff: 10.04.2018]. 2018.
28. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact<sup>®</sup> Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015a.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact<sup>®</sup> Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2015b.

30. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® pro injectione/Profact® nasal: Fachinformation [online]. Stand: 07.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2016.
31. Takeda GmbH. Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 04.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2017a.
32. Takeda GmbH. Enantone® Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 04.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2017b.
33. Takeda GmbH. Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 04.2017. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 04.12.2017]. 2017c.
34. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübber, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0 – April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 04.2018. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OL1\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2018-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf) [Zugriff: 30.04.2018]. 2018.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Enzalutamid 40 mg Filmtabletten wurden der aktuellen Fachinformation (FI) von Enzalutamid entnommen: [Astellas Pharma Europe B.V. 2018a] Berücksichtigt wurden hierbei der gesamte Abschnitt 4 (Klinische Angaben).

#### Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer, CRPC*) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

#### Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe.

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Sollte der Patient die Einnahme von Xtandi zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verschriebene Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

Falls bei Patienten toxische Wirkungen vom Schweregrad  $\geq 3$  oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad  $\leq 2$  zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden.

#### *Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren während der Behandlung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors sollte die Dosis von Enzalutamid wieder auf die Dosis vor Einnahme des starken CYP2C8-Inhibitors erhöht werden.

#### *Ältere Personen*

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (*Child-Pugh*-Klasse A, B bzw. C) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde jedoch eine verlängerte Halbwertszeit beobachtet.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, aufgelöst oder geöffnet werden, sondern müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

## **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Risiko von Krampfanfällen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken. Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden.

### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Es liegen seltene Berichte über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden. PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die mit schnell entstehenden Symptomen, einschließlich Krampfanfall, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen, mit oder ohne assoziierter Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRT). Es wird empfohlen Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen.

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen. Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder Transporter sind, sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind.

Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulanzen gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der *International Normalised Ratio*- (INR-) Wert zusätzlich kontrolliert werden.

### Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

### Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine verlängerte Halbwertszeit, möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe, beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist weiterhin unbekannt. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der *Steady State*-Konzentrationen ist jedoch zu erwarten, und die Zeit bis zum maximalen pharmakologischen Effekt sowie die Zeit bis zum Einsetzen und Rückgang der Enzyminduktion kann verlängert sein.

### Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen

Patienten mit einem vor kurzem erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-(*New York Heart Association*-)Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction [LVEF]  $\geq 45\%$ ), mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Xtandi für solche Patienten verschrieben wird.

### Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können, sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von *Torsade de Pointes* abwägen, bevor die Behandlung mit Xtandi begonnen wird.

### Anwendung zusammen mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xtandi bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenösem Docetaxel; jedoch kann ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Zungenödem, Lippenödem und Pharynxödem, manifestierten.

## Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

#### *CYP2C8-Inhibitoren*

CYP2C8 spielt eine wichtige Rolle bei der Elimination von Enzalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. Nach oraler Gabe des starken CYP2C8-Inhibitors Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 326 % an, während  $C_{\max}$  von Enzalutamid um 18 % abnahm. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 77 % an, während  $C_{\max}$  um 19 % abnahm. Starke Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) von CYP2C8 sollten während der Behandlung mit Enzalutamid vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg einmal täglich reduziert werden.

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

CYP3A4 spielt eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Enzalutamid. Nach oraler Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 41 % an, während  $C_{\max}$  unverändert blieb. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 27 % an, während  $C_{\max}$  wiederum unverändert blieb. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *CYP2C8- und CYP3A4-Induktoren*

Nach oraler Gabe des moderaten CYP2C8- und starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden nahm die AUC von Enzalutamid sowie des aktiven Metaboliten um 37 % ab, während die  $C_{\max}$  unverändert blieb. Bei der Anwendung von Xtandi zusammen mit Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

#### *Enzyminduktion*

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Das Transportprotein P-gp könnte ebenso

induziert werden und möglicherweise auch andere Transporter, z. B. *Multidrug Resistance-Associated Protein 2* (MRP2), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* (OATP1B1).

*In-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Gabe von Enzalutamid (160 mg einmal täglich) mit einer oralen Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten an Patienten mit Prostatakarzinom führte zu einer Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %, einer Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 % und einer Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %. UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden. In einer klinischen Studie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) hatte Xtandi (160 mg einmal täglich) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> als Infusion alle 3 Wochen). Die AUC von Docetaxel sank um 12 % [Verhältnis der geometrischen Mittel (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767; 1,02)] während die C<sub>max</sub> um 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834; 1,11)] abnahm.

Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln, die über den Metabolismus oder über aktiven Transport eliminiert werden, sind zu erwarten. Falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind, sollten diese Arzneimittel vermieden oder mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Gefahr einer Leberschädigung nach Paracetamolgabe ist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Enzyminduktor behandelt werden, vermutlich höher.

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)

- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

Das volle Induktionspotential von Enzalutamid zeigt sich eventuell erst einen Monat nach Behandlungsbeginn, wenn der *Steady State* der Plasmakonzentration von Enzalutamid erreicht ist, obwohl einige Induktionseffekte auch schon vorher auftreten können. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die Substrate von CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1 sind, sollte während des ersten Behandlungsmonats mit Enzalutamid auf einen möglichen Verlust der pharmakologischen Wirkungen (oder eine Verstärkung der Wirkung, wenn aktive Metaboliten gebildet werden) geachtet und gegebenenfalls eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid (5,8 Tage) kann die Wirkung auf die CYP-Enzyme für einen Monat oder auch länger anhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel könnte erforderlich sein, wenn die Behandlung mit Enzalutamid beendet wird.

#### *CYP1A2- und CYP2C8-Substrate*

Enzalutamid (160 mg einmal täglich) führte zu keiner klinisch relevanten Änderung der AUC oder  $C_{\max}$  von Coffein (CYP1A2-Substrat) oder Pioglitazon (CYP2C8-Substrat). Die AUC von Pioglitazon erhöhte sich um 20 %, während  $C_{\max}$  um 18 % abnahm. Die AUC und  $C_{\max}$  von Coffein nahmen um 11 % bzw. 4 % ab. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit einem CYP1A2- oder CYP2C8-Substrat ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *P-gp-Substrate*

*In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass Enzalutamid ein Inhibitor des Effluxtransporters P-gp sein könnte. Allerdings wurde die Wirkung von Enzalutamid noch nicht *in-vivo* untersucht; trotzdem könnte Enzalutamid in der klinischen Anwendung über die Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ein Induktor von P-gp sein. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp sind (z. B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), sollten bei gleichzeitiger Gabe von Xtandi mit Vorsicht eingesetzt werden. Eventuell ist eine Dosisreduktion erforderlich, um optimale Plasmakonzentrationen zu gewährleisten.

#### *BCRP-, MRP2-, OAT3- und OCT1-Substrate*

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann die Inhibierung von BCRP und MRP2 (im Darm) und des *Organic Anion Transporter 3* (OAT3) sowie des *Organic Cation Transporter 1* (OCT1) (systemisch) nicht ausgeschlossen werden. Theoretisch ist eine Induktion dieser Transporter ebenso möglich, der Nettoeffekt ist derzeit aber unbekannt.

#### *Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern*

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Xtandi und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B.

Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc. sorgfältig abzuwägen.

#### Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf das Ausmaß der Exposition mit Enzalutamid. In klinischen Studien wurde Xtandi ohne Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme gegeben.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xtandi in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Dieses Arzneimittel kann Schäden beim ungeborenen Kind oder einen Abort verursachen, wenn es von schwangeren Frauen genommen wird.

#### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid oder seine Metaboliten im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist während und für 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Enzalutamid erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für 3 Monate danach erforderlich. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

#### Schwangerschaft

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Enzalutamid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können.

#### Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid in die Muttermilch übergeht. Enzalutamid und/oder seine Metaboliten werden in die Rattenmilch ausgeschieden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid das Reproduktionssystem bei männlichen Ratten und Hunden beeinträchtigt.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Enzalutamid hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, da von psychischen und neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfall, berichtet wurde. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren sollten auf das Risiko beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Hypertonie. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen Stürze, nicht-pathologische Frakturen, kognitive Störungen und Neutropenie ein.

Ein Krampfanfall trat bei 0,5 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten, bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei 0,3 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten auf.

Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1 / 10$ ); häufig ( $\geq 1 / 100, < 1 / 10$ ); gelegentlich ( $\geq 1 / 1.000, < 1 / 100$ ); selten ( $\geq 1 / 10.000, < 1 / 1.000$ ); sehr selten ( $< 1 / 10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA System	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie Nicht bekannt*: Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt*: Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig: Angst Gelegentlich: visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig: Kopfschmerzen Häufig: Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom Gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall Nicht bekannt*: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
Herzerkrankungen	Nicht bekannt*: QT-Verlängerung
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt*: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: trockene Haut, Juckreiz Nicht bekannt*: Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Frakturen** Nicht bekannt*: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig: Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen	Sehr häufig: Asthenie/Fatigue
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig: Stürze

\* Spontanmeldungen nach Markteinführung

\*\* Beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Krampfanfall*

In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 11 von 2.051 Patienten (0,5 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient (<0,1 %), der Placebo erhielt und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.

In der AFFIRM-Studie kam es bei sieben von 800 Patienten (0,9 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potentiell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. In der PREVAIL-Studie erlitt einer von 871 Chemotherapie-naiven Patienten (0,1 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, und ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall. In den Bicalutamid-kontrollierten Studien erlitten 3 von 380 Chemotherapie-naiven Patienten (0,8 %), die Enzalutamid erhielten, und 1 von 387 Patienten (0,3 %), die Bicalutamid erhielten, einen Krampfanfall.

In einer einarmigen Studie zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten 1,6 % Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2 %) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate.

Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus *In-vitro*-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>  
anzuzeigen.

#### **Überdosierung**

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Im Falle einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgesetzt und allgemeine supportive Maßnahmen sollten eingeleitet werden, wobei die Halbwertszeit von 5,8 Tagen zu berücksichtigen ist. Nach einer Überdosierung können Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der *European Public Assessment Report* (EPAR) liegt zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor. In der Produktinformation sind im Annex II die nachfolgend aufgelisteten Punkte bezüglich der Bedingungen des Inverkehrbringens enthalten. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b]

#### A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind):

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Niederlande

#### B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

#### C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) im Rahmen des EPAR erstellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden dem Bewertungsbericht des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) [European Medicines Agency (EMA) 2018] sowie dem *EU Risk Management Plan* (RMP) [Astellas Pharma B.V. 2018] entnommen.

Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>	Krampfanfälle Stürze Nicht-pathologische Fraktur ischämische Herzerkrankung
<b>Bedeutende potentielle Risiken</b>	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>	Keine

Tabelle 3-30: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie/ Aktivitätstyp, Titel und Kategorie (1-3)*	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status	Termin der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussbericht (geplant und aktuell)
Keine				

Tabelle 3-31: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Krampfanfälle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation, Abschnitte: 4.4, 4.7, 4.8 und 4.9</li> <li>• Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4</li> <li>• Eine Empfehlung, dass die Entscheidung zur Therapieweiterführung bei Patienten mit Krampfanfällen von Fall zu Fall getroffen werden soll, wird in der Fachinformation im Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage in den Abschnitten 2 und 4 aufgeführt.</li> <li>• Begleitmedikationen, die mit einem höheren Risiko für Krampfanfälle verbunden sind, werden in der Packungsbeilage im Abschnitt 2 beschrieben.</li> </ul>	Keine
<b>Stürze</b> <b>Nicht-pathologische Fraktur</b> <b>Ischämische Herzerkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</li> <li>• Packungsbeilage, Abschnitt 4 (Nebenwirkungen)</li> </ul>	Keine

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Produktinformation von Enzalutamid (Xtandi) [Astellas Pharma Europe B.V. 2018b], dem Bewertungsbericht des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) [European Medicines Agency (EMA) 2018] sowie dem *EU Risk Management Plan* (RMP) [Astellas Pharma B.V. 2018] entnommen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Astellas Pharma B.V. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN. RMP Version number: 12.5. Stand: 13.09.2018. 2018.
2. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 29.10.2018]. 2018a.
3. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi 40 mg Weichkapseln bzw. 40mg/80mg Filmtabletten: Produktinformation [online]. Stand: 11.04.2018. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf) [Zugriff: 31.08.2018]. 2018b.
4. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMA/CHMP/525184/2018. Stand: 20.09.2018. 2018.