

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 3 A**

*Erleada<sup>®</sup> zur Behandlung erwachsener Männer mit  
metastasiertem, hormonsensitivem  
Prostatakarzinom (mHSPC)*

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>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	14
Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation .....	14
Tabelle 3-3: UICC Stadien- und Prognosesystem.....	15
Tabelle 3-4: Inzidenzraten in Deutschland 1999-2016 (ICD-10 C61).....	21
Tabelle 3-5: Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland 1999-2016 (ICD-10 C61) .....	23
Tabelle 3-6: Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland 2004-2016 (ICD-10 C61).....	24
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland.....	25
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-9: Vergleich der Altersverteilung der Neuerkrankungen zwischen RKI und UroCloud.....	29
Tabelle 3-10: Inzidenz mHSPC in Jahren (Abfrage der UroCloud) .....	31
Tabelle 3-11: Anteil an Patienten mit Primär und Verlaufs M1 an der Gesamtpopulation PCA 1 Jahr n (2015-2017) .....	31
Tabelle 3-12: Zusammenfassung der berücksichtigten Quellen .....	32
Tabelle 3-13: Status der Metastasierung bei Diagnose für Patienten der TITAN-Studie .....	33
Tabelle 3-14: Kalkulation der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation .....	34
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-22: 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).....	59
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	61
Tabelle 3-24: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen .....	78

Tabelle 3-25: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung..... 82

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 85

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim PCa. .... 16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRD	Bundesrepublik Deutschland
DDD	Defined Daily Dose
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (engl. International Classification of Diseases)
IU	International Unit
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RKI	Robert Koch Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor Node Metastasis (Klassifikationssystem)
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	Welt-Gesundheits-Organisation (engl. World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten (des RKI)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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.*

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern ist:

- die konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq 70\%$ ))

oder

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

### 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 (zVT). Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Auf Basis eines Beratungsgesprächs am 11. Februar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-126) (1), in welchem der G-BA die konventionelle Androgendeprivationstherapie ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hatte, ist die pivotale Studie TITAN für dieses Anwendungsgebiet konzipiert worden. Ziel war es, eine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vorgegebenen zVT zu generieren. Die Aufsetzung der Studie erfolgte in enger Absprache mit dem G-BA entsprechend den Anforderungen des deutschen Versorgungskontextes.

Am 07. Dezember 2018 hat der G-BA die zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC geändert (2). Am 03. Februar 2020 hat der G-BA erneut eine Information über eine Änderung der zVT im mHSPC übermittelt. Entsprechend der aktuellsten Information handelt es sich bei der zVT für Apalutamid zur Behandlung des metastasierten, Hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq 70\%$ )). Oder um die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom) (3). Es handelt sich somit um die gleiche Information wie zur Änderung vom 07. Dezember 2018,

jedoch mit dem Unterschied, dass ein Verweis auf Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel Richtlinie entfällt. Hintergrund ist die Aufhebung der Ziffer XXVIII „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ der Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie gemäß Beschluss des G-BA vom 16. Januar 2020 (4).

Folglich ist die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel für die gesamte mHSPC Population, sowie in Kombination mit Abirateronacetat für das neudiagnostizierte Hochrisiko mHSPC als neue zVT definiert.

Die Verabreichung der jeweiligen zVT erfolgt in Abhängigkeit der grundlegenden Patientenpopulation im mHSPC. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zwischen Docetaxel und Abirateronacetat erfolgt gemäß S3-Leitlinie entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome, möglicher Nebenwirkungen und dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil (5).

Die Studie TITAN vergleicht Apalutamid gegen die konventionelle Androgendeprivationstherapie und wurde am 27. November 2015 gestartet und dient als Grundlage für den Zulassungsantrag in der Indikation mHSPC, welcher im zweiten Quartal 2019 bei der EMA eingereicht wurde. Zum Zeitpunkt der zVT-Änderung am 07. Dezember 2018 war es nicht mehr möglich, das Studiendesign entsprechend anzupassen oder eine neue Studie aufzusetzen.

*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.*

Nach der erfolgten Änderung der zVT am 07. Dezember 2018 bzw. 03. Februar 2020 deckt sich die Evidenz der Studie TITAN nicht mit den geänderten Anforderungen des G-BA bezüglich der zVT. Janssen-Cilag stellt neben der bestverfügbaren Evidenz gegen die neue zVT auch die Ergebnisse der Studie TITAN dar, d.h. den direkten Vergleich von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie zu Placebo in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Apalutamid wählt Janssen-Cilag Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie, da Docetaxel das gesamte Anwendungsgebiet abdeckt.

### 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.

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation (FI) von Apalutamid entnommen (6). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (1) sowie aus der Information über eine Änderung der zVT (3, 7) zitiert.

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-126. ARN-509 zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Datum: 2.03.2015* 2015.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-126. Apalutamid (ARN-509) zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Vom 07.12.2018.* 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Informationsschreiben über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2014-B-126. Apalutamid (ARN-509) zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Datum: 03.02.2020.* 2020. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6293/2020-01-16\\_AM-RL-VI\\_Docetaxel\\_PCA\\_Aufhebung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6293/2020-01-16_AM-RL-VI_Docetaxel_PCA_Aufhebung_TrG.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - Teil A Ziffer XXVIII, Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) – Aufhebung. Vom 16. Januar 2020* 2020 [07.02.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6293/2020-01-16\\_AM-RL-VI\\_Docetaxel\\_PCA\\_Aufhebung\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6293/2020-01-16_AM-RL-VI_Docetaxel_PCA_Aufhebung_TrG.pdf).
5. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL* 2019 [06.09.2019]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
6. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation Erleada<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020* 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Schriftliche Beratung zum Beratungsantrag vom 17. Mai 2019 zu Apalutamid in der vorläufig geplanten Indikation: "Apalutamid plus ADT ist indiziert für erwachsene Männer mit einem metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom". 2019-B-119. Datum: 24.07.2019. 2019.*

## 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.*

Das Adenokarzinom der Prostata ist ein androgen-abhängig wachsender Tumor, der vom Drüsengewebe der Vorsteherdrüse (Prostata) ausgeht. Trotz der in jüngster Zeit erzielten beträchtlichen medizinischen Fortschritte in der Behandlung bleibt das Prostatakarzinom eine Erkrankung mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf. So ist das Prostatakarzinom (ICD C61 – bösartige Neubildungen der Prostata) mit rund 57.400 Neudiagnosen im Jahr 2014 die häufigste Krebserkrankung und mit mehr als 13.700 Todesfällen die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in der Bundesrepublik Deutschland (1). Das Prostatakarzinom ist dabei eine Erkrankung, die üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter und insbesondere bei über 60-jährigen Männern in Erscheinung tritt. Die genauen Ursachen für die Erkrankung sind nach wie vor weitgehend unbekannt. In der Literatur werden unter anderem familiäre Disposition, ethnische Zugehörigkeit, Lebensstil und genetische Faktoren als potentielle Risikoeinflüsse genannt (2). Unstrittig ist, dass Testosteron für das Wachstum des Tumors von großer Bedeutung ist.

#### *Symptome*

Das Prostatakarzinom (PCa) nimmt häufig zunächst einen indolenten Verlauf. Erkrankungsbedingte Beschwerden werden oftmals erst in einem fortgeschrittenen Stadium vom Patienten wahrgenommen und vom Arzt diagnostiziert (3-5). Häufige Symptome von Männern mit PCa sind vermehrter Harndrang (Pollakisurie), schwacher Harnstrahl, vermehrte Anstrengung und/oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie bzw. Algurie) und das Gefühl einer nicht vollständigen Entleerung der Blase (3). Im weiteren Verlauf der Erkrankung verschlimmern sich für gewöhnlich diese Beschwerden. Weitere Symptome kommen hinzu und beeinträchtigen zunehmend die Lebensqualität des Patienten (3). Dies ist insbesondere bei einer vorliegenden Metastasierung der Fall, wobei die Symptome maßgeblich vom Ort und vom Ausmaß der Metastasierung abhängig sind.

Knochen sind mit etwa 70 – 90% der häufigste Ort der Fernmetastasierung (6). Daher äußert sich das metastasierte Stadium häufig durch starke Knochenschmerzen. Durch Affektion von Nervenleitbahnen können die Metastasen auch Taubheit oder Schwäche hervorrufen (7, 8). Grundsätzlich kann das PCa sehr unterschiedliche Verläufe zeigen. Teils wächst der Tumor nur

langsam, jedoch gibt es auch aggressivere Tumore, die schnell metastasieren, erhebliche Beschwerden für den Patienten verursachen und innerhalb weniger Jahre zum Tode führen können. Die betroffenen Patienten weisen ein deutlich höheres Risikoprofil auf, als andere PCa-Patienten (9). Aufgrund dieser unterschiedlichen Verläufe kommen beim PCa Systematiken zur Risikoklassifikation bei Patienten eine besondere Bedeutung zu.

### ***Klassifikation und Stadieneinteilung***

Zur einheitlichen Klassifizierung von Prostatakarzinompatienten hinsichtlich Erkrankungsstadium und Prognose sind die „*Tumor Node Metastasis*“ (TNM) Klassifikation (10), die „*Gleason-Klassifizierung*“ (11) (auch „Gleason-Score“ genannt) sowie das Klassifikationssystem der „*Union for International Cancer Control*“ (UICC) (12) etabliert. Während die TNM-Stadieneinteilung Größe und Streuung des Tumors beschreibt, wird der Gleason-Score zur Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms herangezogen. Der Gleason-Score wird durch eine numerische Bewertung zweier Zellmuster und deren Addition (häufigstes Zellmuster + zweithäufigstes Zellmuster, schlechtestes Zellmuster) bestimmt. Der Grad des häufigsten Zellmusters wird dabei immer zuerst angegeben (4). Das Stadien- und Prognosesystem der UICC ist ein kombinierter Ansatz aus TNM-Klassifikation und Gleason Score, welches zusätzlich den Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wert als einen in der klinischen Praxis relevanten, prognostischen Marker berücksichtigt und über diese drei Ansätze das Tumorstadium aufsteigend durch römische Ziffern von I bis IV klassifiziert. Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die jeweilige Klassifikationssystematik.

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms

<b>T – Primär-Tumor</b>	
T1	Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar 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
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom) T2a: Tumor in weniger als 50 % eines Seitenlappens T2b: Tumor in mehr als 50 % eines Seitenlappens T2c: Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom) 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>N – Regionale Lymphknotenmetastasen</b>	
N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten (Beckenlymphknoten)
N1	Metastasen in benachbarten Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden M1a: Metastasen in nicht-benachbarten Lymphknoten M1b: Knochenmetastasen M1c: Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen
Quelle: (10)	

Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation

<b>Gleason-Score</b>	<b>Bedeutung</b>
1	Scharf begrenzter Knoten Drüsen gleichförmig Dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unschärfer Knoten Drüsen klein und ungleichmäßig Evtl. kleine solide Bezirke
4	Tumorbereich unscharf Drüsen meist ohne Innenraum Verschmolzene Drüsen Solide Bezirke
5	Tumorbereich unscharf Keine klaren Drüsen

Gleason-Score	Bedeutung
	Solide Bezirke Weitere Veränderungen
Quelle: (11)	

Tabelle 3-3: UICC Stadien- und Prognosesystem

Stadium	Tumor	Regionale Lymphknoten	Fernmetastasen	PSA, ng/ml	Gleason Score
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 and <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10 and <20	≤6
	T2b	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2c	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIB	T2c	N0	M0	Alle	Alle
	T1-2	N0	M0	≥20	Alle
	T1-2	N0	M0	Alle	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Alle	Alle
IV	T4	N0	M0	Alle	Alle
	Alle	N1	M0	Alle	Alle
	Alle	Alle	M1	Alle	Alle
Quelle: (12)					

### ***Diagnose des metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom***

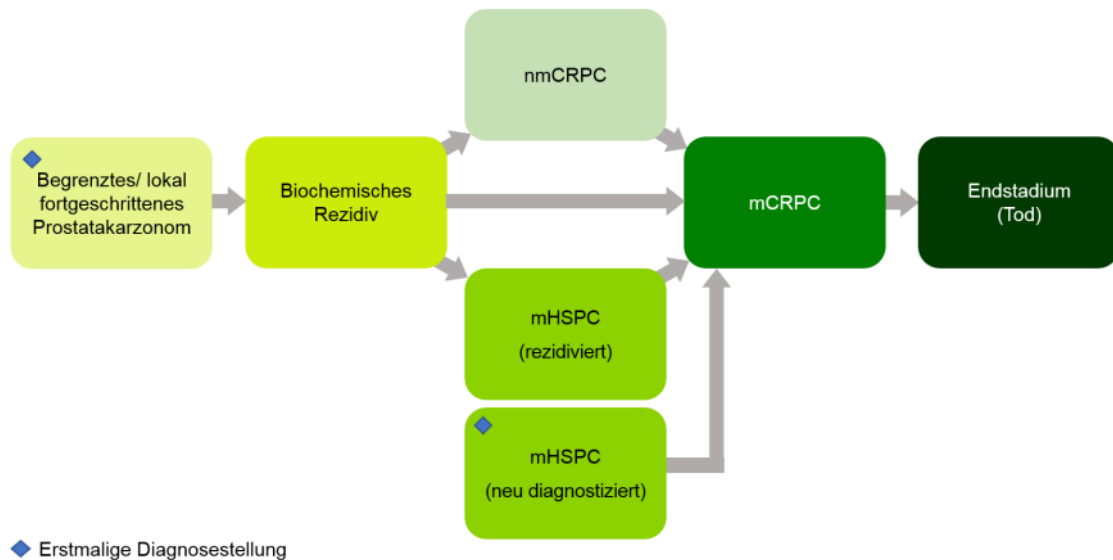
Das Prostatakarzinom wird unterteilt in lokales, lokal-fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium. Im lokalen Stadium beschränkt sich der Tumor auf die Prostata, im lokal-fortgeschrittenen Stadium hat sich der Tumor bereits auf umliegende Organe ausgebreitet. Das metastasierte Prostatakarzinom beschreibt einen Tumor, der sich bereits in Form von Fernmetastasen auf weiter entfernte Körperteile ausgebreitet hat, einschließlich Knochen, nicht-regionale Lymphknoten, Eingeweide (z. B. Lunge, Leber) und Gehirn (7).

Aus dem Stadium des lokalen oder lokal-fortgeschrittenen Prostatakarzinoms können Patienten in das Stadium des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) fortschreiten. Neben den progredienten Patienten kann das mHSPC auch bei neu diagnostizierten Patienten bereits initial identifiziert werden.

Die Definition der Hormonsensitivität bezieht sich auf die Wirksamkeit der Hormontherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Da das Prostatakarzinom hormonabhängig wächst, ist



in dieser Indikation die operative oder medikamentöse Kastration ein fester Bestandteil einer Anti-Tumorthherapie. Patienten, die bislang keine Hormontherapie erhalten haben oder bei einer bestehenden Hormontherapie bislang keine Resistenz dagegen ausgebildet haben, gelten per Definition als hormon- bzw. kastrationssensitiv. Hingegen werden Patienten mit einer Progression unter ADT dem kastrationsresistenten Stadium (CRPC) zugeordnet.



mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, nmCRPC: nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim PCa.

### 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.*

#### Therapeutischer Bedarf im mHSPC

*Wichtigstes Therapieziel ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens*

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen erfahren Patienten mit Prostatakarzinom eine bedeutsame Zäsur in ihrer Erkrankung, da nunmehr ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich ist. Für Patienten mit mHSPC ist deshalb ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung nur eine Frage der Zeit und erfolgt für gewöhnlich nach ca. zwei Jahren, bei

Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC im Median nach bereits 15 Monaten. Die Hälfte dieser Hochrisiko-Patienten lebt nicht mehr länger als 35 Monate (13, 14). Das heißt, bei der Erkrankung des mHSPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation, in der die weitere Ausbreitung des Tumors, insbesondere von Fernmetastasen verhindert werden soll. Die Verlängerung des Überlebens gilt als das wichtigste aller Therapieziele. Da das Wachstum von Prostatakarzinomen maßgeblich durch männliche Sexualhormone gefördert wird, sollen die Therapieziele in der Regel durch eine Unterdrückung der Androgenbildung erreicht werden.

*Aufrechterhaltung hoher Lebensqualität bzw. geringe Symptomatik soll gewährleistet werden*

Die Mehrheit der Patienten mit einem mHSPC weist zum Zeitpunkt der Diagnose eine geringe Symptombelastung und eine hohe Lebensqualität auf (15). Lediglich 4% bis 26% der Patienten haben bei Diagnosestellung bereits Symptome im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom und dessen Metastasen wie z.B. Müdigkeit, Harnbeschwerden, Knochenschmerzen, sowie Taubheit und Schwäche. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit einem mHSPC bei Diagnose ist vergleichbar mit derer der Allgemeinbevölkerung (16). Die Aufrechterhaltung der Lebensqualität und die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Neuauftreten von Symptomen sind neben der Verlängerung des Überlebens entscheidende Therapieziele in der Behandlung des mHSPC.

*Docetaxel führt zu myelosuppressiven, teilweise irreversiblen Nebenwirkungen*

Mit den Zulassungen von Docetaxel und Abirateron stehen seit kurzem weitere Behandlungsmöglichkeiten im mHSPC Stadium zur Verfügung. Jedoch stellt insbesondere die Therapie mit der intravenösen und zytotoxischen Chemotherapie Docetaxel einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten dar. Neben den physischen Belastungen, welche u.a. aus den Zyklen einer Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem neutropenischen Fieber oder anderen lebensbedrohlichen Komplikationen (17-19). Da Patienten, die sich in dieser frühen Phase des fortgeschrittenen/ metastasierten Prostatakarzinoms befinden, oft symptomfrei sind und bisher in diesem Krankheitsstadium in der Regel gar nicht oder nur mit einer oralen antiandrogenen Therapie behandelt worden sind, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen zytotoxischen Chemotherapie von direkter Relevanz. Eine unmittelbare Chemotherapie kann symptomfreie Patienten erstmalig in Berührung mit schwerwiegenden Nebenwirkungen bringen. Dies gilt insbesondere, da eine solche Chemotherapie mit bekannten und relevanten myelosuppressiven Nebenwirkungen, sowie mit den Belastungen einer intravenösen Applikation verbunden sein kann. Es kommt in seltenen Fällen auch zu therapiebedingten Todesfällen (17-20). Aus den genannten Gründen handelt es sich bei dem Einsatz einer intravenösen zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

Die S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms empfiehlt die Chemotherapie mit Docetaxel für Patienten mit mHSPC und gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS Status von 0 – 1) (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1+). Verbunden ist dies jedoch mit einer starken Empfehlung für eine ausführliche Aufklärung des Patienten (Empfehlungsgrad A, Level of

Evidence 4) (7). Die in der Leitlinie aufgelisteten typischen und häufigen Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Docetaxel sollen dem Patienten vermittelt werden und die Patienten sollten gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden (21).

*Abirateron hat eingeschränkte Zulassung und erfordert Therapiemonitoring*

Durch eine Indikationserweiterung ist es seit Anfang 2018 möglich, Patienten mit *neu diagnostiziertem* Hochrisiko-mHSPC mit Abirateronacetat zu behandeln (22). Zwei große internationale randomisierte, kontrollierte Studien haben unabhängig voneinander den frühen Einsatz von Abirateronacetat bei diesen Patienten untersucht und der G-BA hat einen beträchtlichen Zusatznutzen für Abirateronacetat festgestellt (23). Gemäß Fachinformation erfolgt die Anwendung von Abirateron in Kombination mit Prednison und Prednisolon. Vor Beginn einer Behandlung mit Abirateron sollten Herzinsuffizienzen behandelt und die Herzfunktion des Patienten optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention sollten korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung mit Abirateron sollten Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Zur Kontrolle der Leberwerte sollte darüber hinaus der Serum-Transaminasenspiegel vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden.

*Weitere Therapie mit breiter Zulassung und gutem Nebenwirkungsprofil erforderlich.*

Abirateronacetat kann auf Grund einer eingeschränkten Zulassung nicht für alle Patienten im mHSPC Stadium zum Einsatz kommen. Insbesondere für Patienten, die aufgrund der Zulassung nicht mit Abirateronacetat behandelt werden können, stellt die zytotoxische Chemotherapie mit Docetaxel die alleinige Therapieoption dar. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung im *neu diagnostizierten* Hochrisiko-mHSPC zwischen Docetaxel und Abirateronacetat erfolgt nach dem individuellen Bedarf des Patienten hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome, potentiell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem neutropenischen Fieber oder anderen lebensbedrohlichen Komplikationen bei Docetaxel und dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil des einzelnen Patienten.

Die Erweiterung des Therapiearsenals für Patienten mit mHSPC um eine lebensverlängernde Therapie, welche die Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Neuauftreten von Symptomen, der Erhalt der Lebensqualität sowie die Vermeidung von therapieassoziierten Nebenwirkungen gewährleistet, stellt somit einen wichtigen therapeutischen Bedarf dar.

*Deckung des therapeutischen Bedarfs im mHSPC durch Apalutamid: Apalutamid als Erweiterung des Therapiearsenals im mHSPC*

Im Verlauf einer ADT kommt es regelhaft zu einem Adaptionsprozess der Prostatakarzinomzellen an das testosteronarme Milieu, wodurch es zu einer frühzeitigen

Progression der Erkrankung in das kastrationsresistente Stadium und einer verkürzten Lebenszeit der Patienten kommt. Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus einer konventionellen ADT, welche lediglich die Androgenproduktion in den Hoden hemmt, erscheint es sinnvoll, die Wirkung von Testosteron am Androgenrezeptor (AR) so vollständig wie möglich zu verhindern. Apalutamid nutzt die bestehende Abhängigkeit des mHSPC von AR-vermittelten Wachstumssignalen, um über eine umfassende Inhibition des AR das Tumorwachstum und damit den Progress der Erkrankung signifikant zu verzögern, womit die Zeit bis zur Progression und das Überleben verlängert werden (24-27).

Der durch die Therapie verlangsamte Eintritt in das kastrationsresistente und damit terminale Stadium des Prostatakarzinoms bedeutet für die Patienten das Hinauszögern einer weiteren Zäsur in ihrem Erkrankungsverlauf. Hinsichtlich des Auftretens von Symptomen und der Lebensqualität muss die Mehrheit der Patienten nach Eintritt in das nachfolgende Stadium mCRPC mit einer zeitnahen und relevanten Verschlechterung rechnen.

Die Behandlung mit Docetaxel geht mit therapieassoziierten Nebenwirkungen und dem Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität einher. An dieser Stelle ist Apalutamid eine gut verträgliche, lebensverlängernde Therapie, welche die Patienten länger in einem stabilen Erkrankungsstadium ohne Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität hält und daher einen hohen medizinischen Bedarf deckt. Die Verträglichkeit von Apalutamid wurde bereits in zwei internationalen RCTs mit regelmäßigen Erhebungen der Nebenwirkungen an über 2000 Patienten nachgewiesen (28-31).

Abirateron stellt eine weitere Therapieoption im mHSPC dar. Jedoch kann Abirateron wegen der eingeschränkten Zulassung lediglich für Hochrisiko-mHSPC Patienten verwendet werden. Hinzu kommt, dass die Therapie in Kombination mit Prednison und Prednisolon erfolgt und ein umfangreiches und zeitintensives Therapiemonitoring nach Herz- und Leberschäden erforderlich ist. Apalutamid kann ohne Einschränkungen für alle Patienten im mHSPC eingesetzt werden und ist nicht assoziiert mit Folgekomplikationen, die ein Monitoring erforderlich machen.

Der Androgensignal-Inhibitor Apalutamid erweitert das therapeutische Arsenal durch seine einfache Handhabung und uneingeschränkte Zulassung und ermöglicht somit eine zusätzliche Wahl in der Therapiesequenz des Prostatakarzinoms. Hierdurch kann die Behandlung mit Apalutamid einen wichtigen Beitrag zum Erfolg einer gesamten Therapiestrategie bei mHSPC leisten.

### **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.*

Aktuell steht ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister in Deutschland nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund werden für eine Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin herangezogen. Das ZfKD des RKI führt anonymisierte Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. Die durch das RKI auf der Internetseite zur Verfügung gestellten Hochrechnungen für die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) dienen als Ausgangspunkt für die Ableitung der Zielpopulation (1). Für die konkrete Ableitung der Anzahl an Patienten in der GKV Population, die an einem mHSPC erkrankt sind, werden in Abschnitt 3.2.4 Daten aus einer orientierenden Literaturrecherche herangezogen und detailliert dargestellt.

### **Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)**

Dem „*Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*“ des RKI lässt sich entnehmen, dass die Entwicklung der altersstandardisierten Inzidenzraten des Prostatakarzinoms von den 1970er Jahren bis zum Jahr 2003 in Deutschland kontinuierlich angestiegen sind (32). Diese Entwicklung ist vor allem auf den zunehmenden Einsatz des PSA-Tests als Früherkennungsinstrument seit dem Beginn der 1990er Jahre zurückzuführen, welcher die Inzidenzraten wesentlich beeinflusste (33). Seit Mitte der 2000er Jahre ist jedoch ein Rückgang der altersstandardisierten Inzidenzraten zu verzeichnen (Tabelle 3-4), welcher u.a. auf die zunehmend kritische Bewertung und stagnierende Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsmaßnahme zurückgeführt werden kann. Hintergrund ist, dass durch den frühzeitigen und gehäuften Einsatz der PSA-Testung auch Prostatakarzinome identifiziert werden, welche möglicherweise nie zu bemerkbaren, negativen Auswirkungen geführt hätten und bei denen es folglich zu einer „Überdiagnose“ und „Überbehandlung“ kommen kann (32). Seit 2008 ist für die altersstandardisierte Inzidenzrate des Prostatakarzinoms in Deutschland bis 2014 ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen (Tabelle 3-4). Von 2014 bis 2016 sind die Inzidenzraten auf einem stabilen Niveau (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenzraten in Deutschland 1999-2016 (ICD-10 C61)

Jahr	rohe Rate	ESR <sup>a</sup>	WSR <sup>b</sup>
1999	107,0	94,7	60,7
2000	109,9	94,7	61,0
2001	114,4	95,9	62,2
2002	135,9	111,0	72,4
2003	161,0	127,9	84,3
2004	150,0	115,8	76,8
2005	151,2	114,2	75,6
2006	164,9	121,4	80,9
2007	176,3	127,1	84,8
2008	168,9	118,9	79,2
2009	167,3	115,7	77,2
2010	170,1	115,3	77,1
2011	175,2	116,7	77,8
2012	163,9	107,9	72,0
2013	150,6	97,6	65,0
2014	145,0	93,0	61,9
2015	144,4	91,7	60,8
2016	144,7	91,6	60,9

Inzidenz d.h. Anzahl der Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner in Deutschland  
a: altersstandardisiert nach Europastandard, Bevölkerungsstandard: Europa-Standard (alt, 1976)  
b: altersstandardisiert nach Weltstandard, Bevölkerungsstandard: Welt-Standard (Segi)  
Quelle: Datenabfrage vom 18.12.2019 (1) – Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland,  
Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 – 85+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 1999-2016

Die aktuellen Daten des ZfKD des RKI lassen lediglich eine Einschätzung der Inzidenz von 1999 bis zum Jahr 2016 zu (Tabelle 3-4; Tabelle 3-5).

Der Tabelle 3-5 lässt sich die Anzahl der Neuerkrankungen der Jahre 1999 bis 2016 über die verschiedenen Altersgruppen hinweg entnehmen. Es wird eindeutig ersichtlich, dass es sich beim Prostatakarzinom um eine Erkrankung des höheren Lebensalters (vorwiegend ab 60 Jahren und aufwärts) handelt. Besonders in den Fallzahlen der Altersgruppen 55-59, 60-64 und 65-69 Jahren lassen sich über alle Jahre hinweg deutliche Unterschiede in der Anzahl an Neuerkrankungen erkennen. Hier fällt auf, dass Neuerkrankungen beim Prostatakarzinom mit zunehmendem Alter vermehrt auftreten. Auffällig ist zudem, dass im Jahr 2007 mit 71033 Patienten über alle Altersgruppen hinweg insgesamt die meisten Neuerkrankungen aufgetreten sind. Gleichzeitig fällt jedoch auf, dass ab 2011 die Anzahl an Neuerkrankungen auf 57555 Fälle im Jahr 2014 zurückgeht. Hier ist ein rückläufiger Trend zu erkennen, welcher ggf. auf die Reduktion der biochemischen Prostatakarzinom-Testung zurückzuführen ist (7). Unter

anderem aufgrund unzureichender Erkenntnisse hinsichtlich des Nutzens einer PSA-Testung, sollen gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie, heutzutage Patienten, die keinen Wunsch einer Früherkennungsuntersuchung äußern, auch nicht aktiv darauf angesprochen werden. Bei Wunsch nach Aufklärung zur PSA-Testung soll zudem umfassend über die mögliche Vorverlagerung der Diagnose als Prinzip der Früherkennung und das damit verbundene Risiko zur „Überdiagnose“ und „Überbehandlung“ informiert werden (7). Auf dem Niveau von 2014 stagnieren die Inzidenzen auch in den Jahren 2015 und 2016, wodurch dem rückläufigen Trend ein vorläufiges Ende gesetzt wird.

Der beschriebene Trend zur Reduktion der PSA-Testung als Früherkennungsmethode spiegelt sich letztlich auch in den Daten aus 2014 in nahezu allen Altersgruppen wider. Die Höchstanzahl der Neuerkrankungen mit 13.188 Fällen lag in der Altersgruppe der 70-74-jährigen (Tabelle 3-5). Die Fallzahl in dieser Altersgruppe nimmt bis 2016 noch weiter ab bis 11.150 Patienten im Jahr 2016. Demgegenüber war die niedrigste Inzidenz in der Altersgruppe der 35-39-jährigen im Jahr 2014 mit sechs Fällen und im Jahr 2016 mit sieben Fällen zu verzeichnen. In der ältesten Altersgruppe 85+ betrug die Inzidenz 4.116 Fälle für 2014 und 4.062 für 2016. Ersichtlich ist zudem die Veränderung der Neuerkrankungen über die Zeit hinweg in der Altersgruppe der 65-69-jährigen. Wurden in dieser Altersgruppe im Jahr 2007 17.677 Fälle an Männern mit neu erkranktem Prostatakarzinom verzeichnet, so ist die Fallzahl zum Vergleich im Jahr 2014 auf 9.583 Patienten gesunken und nimmt zum Jahr 2016 mit 10.492 Fällen wieder leicht zu. Damit bildet über alle in Tabelle 3-5 dargestellten Jahre vor allem die Altersgruppe der 65-69-jährigen die Trendwende der Erkrankungsrate aller Prostatakarzinompatienten in Deutschland ab. Demgegenüber ist ein leicht gegenläufiger, aktueller Trend bei den 75-79-jährigen zu beobachten. Waren die Fallzahlen 2007 und 2014 hier mit 10.996 und 11.067 noch auf einem ähnlichen Niveau, steigen sie in den Jahren 2015 und 2016 mit 12.046 und 12.815 Fällen etwas an. Hierdurch entwickelt sich 2016 die Gruppe der 75-79-jährigen zur Altersgruppe mit den höchsten Fallzahlen. Diese Entwicklung steht in Einklang mit der demographischen Entwicklung in Deutschland.

Tabelle 3-5: Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland 1999-2016 (ICD-10 C61)

Jahr	Altersgruppen											Gesamt
	35 – 39	40 – 44	45 – 49	50 – 54	55 – 59	60 – 64	65 – 69	70 – 74	75 – 79	80 – 84	85+	
1999	9	64	389	1.137	3.823	6.791	7.627	8.359	6.839	3.270	4.527	42.838
2000	9	67	397	1.206	3.571	6.992	8.338	8.905	6.818	3.498	4.274	44.080
2001	9	71	413	1.315	3.333	7.510	9.367	9.222	7.254	3.543	3.969	46.011
2002	11	85	490	1.597	3.714	9.411	11.171	11.479	8.012	4.784	4.028	54.786
2003	13	102	581	1.897	4.267	11.335	14.664	13.053	10.036	5.327	3.686	64.966
2004	11	96	551	1.774	3.966	10.347	14.763	11.670	9.080	5.285	2.979	60.526
2005	11	96	559	1.769	4.101	9.411	14.418	12.501	9.732	5.187	3.236	61.024
2006	11	104	618	1.925	4.683	9.407	16.358	13.952	10.700	5.386	3.326	66.474
2007	11	110	671	2.064	5.147	9.344	17.677	15.458	10.996	5.816	3.734	71.033
2008	10	102	647	1.975	4.927	8.321	16.251	15.620	10.312	6.012	3.779	67.959
2009	9	97	645	1.971	4.850	8.247	15.489	15.951	9.921	5.980	3.991	67.156
2010	8	95	659	2.038	4.920	8.501	14.418	17.287	10.286	6.131	3.878	68.224
2011	8	88	649	2.062	4.898	8.847	12.796	17.674	10.972	6.510	4.133	68.640
2012	7	78	605	1.981	4.656	8.515	11.500	16.124	11.099	5.940	3.906	64.414
2013	6	67	546	1.856	4.326	7.832	9.858	14.555	10.786	5.564	4.056	59.455
2014	6	60	512	1.821	4.249	7.562	9.583	13.188	11.067	5.388	4.116	57.555
2015	6	56	489	1.826	4.313	7.193	9.765	12.332	12.046	5.766	4.200	57.996
2016	7	54	469	1.833	4.424	7.387	10.492	11.150	12.815	6.079	4.062	58.776

Quelle: Datenabfrage vom 18.12.2019 (1) Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 – 85+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 1999-2016

### **Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61)**

Auf Basis der aktuellen Daten des ZfKD des RKI lässt sich eine Einschätzung der Prävalenz lediglich für die Jahre 2004 bis 2016 vornehmen (Tabelle 3-6).

Der Tabelle 3-6 lässt sich entnehmen, dass die Entwicklung der Prävalenz gleichgerichtet zur Entwicklung der berichteten Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland verläuft. Demnach lässt sich nach einem deutlichen Anstieg der 1-Jahres Prävalenz in Deutschland auf 67.842 Fälle bis zum Jahr 2007 anschließend ein Rückgang der Prävalenz auf 54.721 Fälle im Jahr 2014 verzeichnen. In den Jahren 2015 und 2016 stagniert die 1-Jahres Prävalenz dann bei 55.082 und 55810 Fällen.

Die 5-Jahres Prävalenz weist einen Höhepunkt im Jahr 2011 mit 299.579 Fällen auf.



Tabelle 3-6: Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland 2004-2016 (ICD-10 C61)

<b>Jahr</b>	<b>1-Jahres Prävalenz</b>	<b>5-Jahres Prävalenz</b>
2004	57.920	233.837
2005	58.212	248.278
2006	63.533	265.178
2007	67.842	279.160
2008	64.800	283.195
2009	63.999	289.378
2010	65.015	296.771
2011	65.321	299.579
2012	61.326	293.164
2013	56.543	284.802
2014	54.721	275.586
2015	55.082	266.272
2016	55.810	258.026

Quelle: Datenabfrage vom 03.07.2019 (1) Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 – 75+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Intervall-Länge in Jahren: 1 bzw. 5; Jahre: 2004-2016

*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.*

Wie beschrieben lassen die veröffentlichten Daten des RKI lediglich eine Darstellung der Daten bis zum Jahr 2016 zu. Eine orientierende Literaturrecherche konnte keine weiterführenden relevanten Quellen identifizieren. Auf Grund dieser Datenlage ist die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten fünf Jahre insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Für die Darstellung wird im Weiteren die beste verfügbare Evidenz, d.h. die bestehende Datenbasis des RKI herangezogen. Aus den vorliegenden Daten der Inzidenz und Prävalenz von 2011 bis 2016 wird der Mittelwert für die Projektion der nächsten 5 Jahre gebildet. Tabelle 3-7 zeigt die Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland.

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland

Jahr	Inzidenz	1-Jahres Prävalenz	5-Jahres Prävalenz
2011	68.640	65.321	299.579
2012	64.414	61.326	293.164
2013	59.455	56.543	284.802
2014	57.555	54.721	275.586
2015	57.996	55.082	266.272
2016	58.776	55.810	258.026
<b>Mittelwert (2009-2014)</b>	61.139 <sup>a</sup>	58.134 <sup>b</sup>	279.572 <sup>c</sup>
2020	61.139	58.134	279.572
2021	61.139	58.134	279.572
2022	61.139	58.134	279.572
2023	61.139	58.134	279.572
2024	61.139	58.134	279.572
2025	61.139	58.134	279.572
a: Mittelwert des Jahresinzidenz von 2011-2016 b: Mittelwert der 1-jahres Prävalenz 2011-2016 c: Mittelwert der 5-jahres Prävalenz 2011-2016 Quelle: (1)			

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Apalutamid	3.552 (2.952-4.151)	3.111 (2.586-3.637)

Die ermittelten Daten der Gesamtzahl an Patienten in der Zielpopulation sowie der davon abgeleiteten Anzahl an GKV-Patienten für den Jahreszeitraum 2018 (Tabelle 3-8) wurden auf Basis der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (34) sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) (35) ermittelt. Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) liegt bei 87,6 %, basierend auf 72,78 Millionen GKV-Versicherten 2018 (Stand Juli 2019) bei einer Bevölkerungszahl von 83,04 Millionen (Stand 31.03.2019). Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt dargestellt.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.*

Zur Herleitung der Zielpopulation wird die mHSPC Population unterteilt in a) neudiagnostizierte Patienten mit einer Fernmetastase zu Beginn ihrer Erkrankung (Primär M1) und b) Patienten, die aus einem lokalen Stadium der Erkrankung in das mHSPC Stadium fortschreiten, indem sie eine Fernmetastase entwickeln, ohne dabei kastrationsresistent zu sein (Verlaufs M1).

Aus einer orientierenden Literaturrecherche im vorliegenden Indikationsgebiet des mHSPC wurde der folgende Publikationspool identifiziert:

1. Bericht der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) „Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren – Kennzahlenauswertung 2019 (Auditjahr 2018/ Kennzahlenjahr 2017)“ (36),
2. Bericht der Landeskrebsregister Baden-Württemberg „Krebs in Baden-Württemberg Berichtjahre 2012/ 2013“ (37),
3. Bericht „Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland“ von Hermann und Kraywinkel 2019 (33),
4. Ergänzend zu den aufgeführten Publikationen formulierte Janssen-Cilag eine Datenabfrage zum mHSPC an das UroCloud Register (38).

Der „Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren – Kennzahlenauswertung 2019 (Auditjahr 2018/ Kennzahlenjahr 2017)“ der DKG betrachtet Prostatakrebszentren, welche im Zertifizierungssystem der DKG zertifiziert sind. Dafür werden die Daten aus insgesamt 123 deutschlandweiten Zentrumsstandorten herangezogen, wobei sich die Auswertung des Jahresberichtes von 2019 auf 115 zertifizierte Zentren bezieht. Insgesamt beläuft sich die Anzahl der Neudiagnosen mit einem Prostatakarzinom im Jahr 2017 auf 27.160 Fälle (36, 39). Von den angegebenen Neudiagnosen weisen 5,61% einen Tumorstatus von M1 auf (N0/1, M1).

Der Jahresbericht der Landeskrebsregister Baden-Württemberg „Krebs in Baden-Württemberg Berichtjahre 2012/ 2013“ vom März 2017 bezieht sich auf die Diagnosejahre 2012 und 2013, in denen jeweils 5.237 bzw. 6.651 Patienten mit Neuerkrankung des Prostatakarzinoms gemeldet worden sind. Aus dem Bericht lässt sich der Anteil an M1 erkrankten Patienten entnehmen, welcher bei Diagnose des Prostatakarzinoms 7% beträgt. Dabei ist zu beachten, dass für 46% der Patienten im Register keine Angaben zum Metastasierungsstatus vorliegen und der genannte Anteil der Metastasen bei Neudiagnose sich daher lediglich auf die Patienten mit vollständigen Informationen bezieht.

Der Bericht „Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland“ von Hermann und Kraywinkel 2019 gibt Aufschlüsse hinsichtlich der Tumorstadien bei Patienten mit neudiagnostiziertem Prostatakarzinom. Dazu zieht der Bericht die Daten zur Inzidenz des ZfKD von 2012 bis 2014 heran. Ein Tumorstatus von M1 liegt bei den 45 bis 59-jährigen in 5% der Fälle, bei den 60 bis 70-jährigen in 6% der Fälle und bei den  $\geq 75$ -jährigen in 12% der Fälle vor. Daraus ergibt sich über alle Altersgruppen (45 bis  $\geq 75$  Jahre) hinweg ein gewichteter Mittelwert von 8% an neuerkrankten Patienten, welche bei Diagnose einen Tumorstatus von M1 aufweisen.

In Anbetracht der dynamischen Entwicklung der Inzidenzzahlen zum Prostatakarzinom bis 2014, die sich mutmaßlich auf die wandelnde Akzeptanz des PSA-Screening zurückführen lässt, werden in diesem Dossier die Literaturquellen mit den aktuellsten Datensätzen zur Bestimmung der Epidemiologie herangezogen. Demzufolge werden die beiden Publikationen vom Landeskrebsregister Baden-Württemberg sowie von Hermann und Kraywinkel, die sich auf Daten aus 2012-2013 bzw. 2012-2014 beziehen, nicht weiter berücksichtigt. Stattdessen wird die Publikation der DKG in die weiteren Berechnungen miteinbezogen, da sie mit Daten aus 2017 die jüngste und zum Zwecke einer aktuellen Epidemiologie beste Datenlage darstellt.

Aus der aufgeführten Literatur lassen sich lediglich Angaben zu denjenigen neuerkrankten Patienten entnehmen, welche bei Diagnose einen Tumorstatus von M1 aufweisen (Primär M1). Diese Patienten sind bei M1-Diagnose hormonsensitiv, da davon auszugehen ist, dass sie aufgrund ihrer Primärdiagnose vorab keine Hormontherapie erhalten haben und somit auf eine Hormontherapie ansprechen (7). Aus den bestehenden Angaben ist jedoch nicht ersichtlich wie hoch der Anteil an hormonsensitiven Patienten ist, welche im Verlauf der Erkrankung d.h. in der hormonsensitiven Phase eine Metastase entwickeln und das Stadium mHSPC erreichen. Es handelt sich bei letzterer Gruppe um eine epidemiologisch noch nicht systematisch untersuchte Population. Da die bestehende Literatur lediglich Angaben zur Anzahl an erkrankten Patienten mit Primärdiagnose des mHSPC (Primär M1 Population) aufführt, wurde eine Datenabfrage

des UroCloud Registers durchgeführt. Diese dient zur Bestimmung der Anzahl an bereits diagnostizierten Patienten, die im Krankheitsverlauf das M1-Stadium erreichen (Verlaufs M1 Population) und ist essentiell, um die Zielpopulation möglichst vollständig abzubilden.

Die „UroCloud“ (<https://www.urocloud.de/>) ist ein deutschlandweites Register, das von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. unterstützt wird und strukturiert sektor- und fachübergreifend Daten zu urologischen Erkrankungen sammelt, um die Versorgungsqualität der Urologen zu verbessern (40-42). Das Register dokumentiert Daten zu urologischen Erkrankungen von 40 Kliniken und über 300 Ärzten, sowie deren Assistenzpersonal. Die Datenanfrage der Registerdaten zum mHSPC erfolgte zum Datenbestand vom 30.06.2018, zu welchem 17.612 Patienten mit Prostatakarzinom vorlagen.

Da das Prostatakarzinom als Erkrankung des höheren Lebensalters einzuordnen ist, liegt ein besonderes Augenmerk auf dem durchschnittlichen Erkrankungsalter, sowie der prozentualen Altersverteilung. Daher werden im Folgenden die Bestandsdaten der UroCloud hinsichtlich des Charakteristikums „Alter“ mit den Daten des ZfDK des RKI verglichen. Unterschiede in der prozentualen Altersverteilung können hier Aufschlüsse darüber geben, inwiefern die Daten der UroCloud eine valide Abbildung der realen Altersverteilung in Deutschland darstellen. Bei zu hohen Differenzen muss von einer Über- oder Unterrepräsentation bestimmter Altersgruppen ausgegangen werden, was die Ergebnisse mit Unsicherheit behaftet würde.

Tabelle 3-9: Vergleich der Altersverteilung der Neuerkrankungen zwischen RKI und UroCloud

Altersgruppe	RKI Daten Deutschland (1999-2016)		UroCloud (1980-2018)		Differenz (%)
	N	%	N	-	
0-4	6	0,00	-	-	-
5-9	2	0,00	-	-	-
10-14	2	0,00	-	-	-
15-19	3	0,00	-	-	-
20-24	18	0,00	-	-	-
25-29	1	0,00	-	-	-
30-34	37	0,00	-	-	-
35-39	162	0,01	2	0,01	0,00
40-44	1.492	0,14	25	0,15	0,01
45-49	9.890	0,91	213	1,24	0,33
50-54	32.047	2,96	629	3,67	0,71
55-59	78.168	7,22	1.686	9,85	2,63
60-64	152.953	14,14	2.856	16,68	2,54
65-69	224.535	20,75	3.685	21,52	0,77
70-74	238.480	22,04	4.086	23,86	1,82
75-79	178.771	16,52	2.586	15,1	-1,42
80-84	95.466	8,82	991	5,79	-3,03
85+	69.880	6,46	362	2,11	-4,35
<b>Summe</b>	<b>1.081.913</b>		<b>17.124</b>		

Quelle: Datenabfrage zum 18.12.2019 (1) Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 8 – 85+; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 1999 – 2016  
UroCloud Datenbestand zum 30.06.2018 (38)

Die Tabelle Tabelle 3-9 stellt die Altersverteilung der Patienten des UroCloud Registers im Vergleich zu den Daten des RKI dar. Unmittelbar erkennbar ist, dass die Daten des RKI mit insgesamt 1.081.913 Fällen weitaus mehr Patienten umfassen als die Daten des UroCloud Registers, welche 17.124 Patienten abbilden.

Anhand der Spalte „Differenz“ wird ersichtlich, dass die Altersverteilung der Patienten aus der UroCloud mit den Daten des RKI vergleichbar ist. Insbesondere in den drei Alterskategorien mit dem höchsten Anteil an Patienten (65-69; 70-74; 75-79) liegt die Altersverteilung der UroCloud nahe an der Altersverteilung des RKI (max 1,82% Differenz).

Die Altersverteilung unterhalb von 65 bis ca. 45 Jahre zeigt, dass die jüngeren Patienten in der UroCloud tendenziell überrepräsentiert sind. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch den Vergleich des durchschnittlichen Erkrankungsalters: Dieses beträgt in der UroCloud im Mittelwert ca. 68 Jahre, wohingegen die Daten des RKI ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 72 Jahren aufweisen (33, 40).

Bereits im Dossier zu Abirateron im Hochrisiko metastasierten Prostatakarzinom (43) wurde die Datenabfrage des UroCloud herangezogen, um die Zielpopulation herzuleiten. In dieser wurde die Repräsentativität der Daten des UroCloud Registers dargestellt. Neben der Variablen „Alter“ wurden auch die Variablen „Erfassungszeit“, „TNM-Stadien“ und „Gleason-Score“ mit den Tumorregistern München und Münster verglichen und als repräsentativ betrachtet (43). Aufgrund dieser ausführlichen, vergleichenden Darstellung wird in diesem Dossier auf einen erneuten Vergleich zur Qualität der Daten des UroCloud-Registers verzichtet und die Repräsentativität der Daten angenommen.

dass keine Informationen über den Anteil fehlender Daten im Register für diese Analyse vorliegen. Trotz dieser bestehenden Limitation stellt das UroCloud-Register die einzige belastbare Datenbasis dar, um die gegenständliche Frage nach der Inzidenz der gesamten M1 Population (Primär M1 + Verlaufs M1) zu adressieren.

### **Inzidenz des mHSPC anhand UroCloud Datenabfrage**

Da es sich bei der Zielpopulation im mHSPC um primär bzw. im Verlauf der Erkrankung diagnostizierte Patienten handelt, wird für die Ableitung der Zielpopulation ein inzidenzbasierter Ansatz gewählt. Ein prävalenzbasierter Ansatz würde in diesem Fall zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führen und ist damit inadäquat. Im Weiteren wird deshalb die Jahresinzidenz hergeleitet.

Aus der Abfrage der UroCloud lässt sich folgende Tabelle 3-10 für die Inzidenz des Jahres des Beginns der mHSPC Diagnose entnehmen. Eingeschränkt wurde das Patientenkollektiv der UroCloud dahingehend, dass eine Hormontherapie vorausgesetzt wurde, da der Start einer Hormontherapie bei mHSPC Diagnose indiziert ist und dies neben anderen Faktoren die Erfassung der mHSPC Patienten aus der UroCloud erlaubt. Zudem ist die Gabe von Apalutamid an die Kombination mit Hormontherapie gebunden, ebenso wie die zVT. Daher sind nur Patienten mit Hormontherapie für eine Apalutamid-Behandlung gemäß der Zulassung potenziell geeignet. Eine neoadjuvante oder zu einer lokalen Therapie begleitende Hormontherapie, die bis zu einem Jahr andauert, wird nicht für die Erfassung von mHSPC-Patienten berücksichtigt. Eine anschließende Hormontherapie, die weder neoadjuvant noch zu einer lokalen Therapie begleitend Anwendung findet, kann dann wieder für den Zweck der Bestimmung der Zielpopulation (mHSPC) herangezogen werden.

Für die Herleitung der Anzahl an Patienten mit Primär M1 und Verlaufs M1 werden einschränkend nur die Jahre 2015 bis 2017 berücksichtigt, da sich die Werte der UroCloud hierfür erst ab 2015 auf einem stabilen Niveau einfinden. Dadurch werden etwaige Verzerrungen hinsichtlich der Zeit bis zum Auftritt einer Metastase vermieden und möglichst

aktuelle Werte erhalten. Hinzu kommt, dass im Jahr 2018 nur für die erste Jahreshälfte Daten vorliegen.

Tabelle 3-10: Inzidenz mHSPC in Jahren (Abfrage der UroCloud)

Jahr	mHSPC 1 Jahr n	PCa 1 Jahr n	1 Jahr %
2015	83	1.620	5,12
2016	79	1.778	4,44
2017	112	1.764	6,35
Summe	274	5.162	Gewichteter Mittelwert 5,31
Quelle: UroCloud (38)			

Von 2015 bis 2017 sind insgesamt 5.162 Patienten an Prostatakarzinom erkrankt, von denen 274 Patienten die spezifische Diagnose mHSPC erhalten haben. Somit ergibt sich über einen Mittelwert aus den Jahren 2015 bis 2017 ein Anteil von 5,31% an Prostatakarzinom-Patienten mit einer mHSPC Diagnose.

Tabelle 3-11: Anteil an Patienten mit Primär und Verlaufs M1 an der Gesamtpopulation PCA 1 Jahr n (2015-2017)

Jahr	1 Jahr n primär M1	1 Jahr % primär M1	1 Jahr n Verlaufs M1	1 Jahr % Verlaufs M1	PCA 1 Jahr n
2015	67	4,14	16	0,99	1.620
2016	58	3,26	21	1,18	1.778
2017	88	4,99	24	1,36	1.764
Summe	213	Gewichteter Mittelwert 4,13	61	Gewichteter Mittelwert 1,18	5.162
Quelle: UroCloud (38)					

Ergänzend lässt sich der Datenabfrage der UroCloud entnehmen, wann die Metastasierung diagnostiziert wurde, d.h. entweder bei Primärdiagnose des Prostatakarzinoms (Primär M1) oder im Verlauf der Erkrankung (Verlaufs M1) (Tabelle 3-11). Hierzu wird bei der Primärdiagnose der Diagnosezeitraum zur Identifikation von M1 um zusätzliche sechs Wochen ausgeweitet, um später durchgeführte Diagnosen zu berücksichtigen. Hingegen erfolgte bei nicht neu diagnostizierten Patienten die Diagnose von Fernmetastasen im Zuge eines Rezidivs nach vorheriger lokaler Tumorbehandlung. Patienten mit Verlaufs mHSPC werden erfasst, solange die Metastasierung bis zu sechs Wochen nach Beginn der Hormontherapie zum ersten Mal auftritt. Sollte die erste Fernmetastase nach diesem Zeitpunkt stattfinden, werden die Patienten als kastrationsrefraktär (nicht mehr hormonsensitiv) eingestuft und nicht als Teil der mHSPC Population gewertet. Ebenso als kastrationsrefraktär eingestuft werden Patienten, die als solches im Kontrollbogen gekennzeichnet sind, und die, die einem PSA-Anstieg unter Hormontherapie (drei aufeinander folgende PSA-Anstiege, mindestens eine Woche



auseinander, die zwei 50% Erhöhungen über dem Nadir ergeben, mit einem PSA > 2 ng/ml aufweisen.

Die Datenabfrage der UroCloud ergibt, dass der gewichtete Mittelwert für den Anteil an neudiagnostizierten Patienten mit Primär M1 4,13% beträgt. Für Patienten, die im Verlauf der Erkrankung Prostatakrebs das Stadium M1 erreichen und damit eine neudiagnostizierte mHSPC entwickelt haben, beträgt der gewichtete Mittelwert des Anteils 1,18%. Zusammenfassend ergibt sich eine Inzidenz auf Basis der UroCloud Daten von 5,31%.

Tabelle 3-12: Zusammenfassung der berücksichtigten Quellen

Quelle	Anteil an neudiagnostizierter Verlaufs M1	Anzahl Patienten mit neudiagnostizierter Verlaufs M1	Anteil an neudiagnostizierter Primär M1	Anzahl Patienten mit neudiagnostizierter Primär M1	Anzahl Patienten mit PCa insgesamt
Deutsche Krebsgesellschaft 2019			5,61%	1.525	27.160
UroCloud Datenbestand zum 30.06.2018	1,18% <sup>a</sup>	61	4,13% <sup>a</sup>	213	5.162
a: Anteilige Daten zur Metastasierung bei Diagnose (primär M1) oder im Verlauf der Erkrankung von 2015 – 2017. Anteil bezieht sich auf die Gesamtzahl von 5.162 Patienten.					

### Die Zielpopulation: mHSPC

Der Tabelle 3-12 lassen sich die Angaben der aufgeführten Quellen zu Primär M1 (d.h. Primärfall bzw. Neuerkrankung mit Erstdiagnose) sowie der Verlaufs M1 erkrankten Patienten im mHSPC entnehmen. Für Patienten mit **Primärdiagnose M1** ergibt sich ein **minimaler Anteil von 4,13%** (UroCloud Datenbestand zum 30.06.2018) und ein **maximaler Anteil von 5,61%** (Deutsche Krebsgesellschaft 2019). Ausgehend von einer 1-Jahres Inzidenz von ca. 61.139 Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland, ergibt sich somit eine Spannweite von 2.525 bis 3.430 Patienten mit einem M1-Status bei Diagnose. Der Mittelwert der Spannweite ergibt einen Anteil von **2.978 Patienten, die primär mit M1-Status diagnostiziert werden.**

Für den Anteil an Patienten, die im **Verlauf der Erkrankung an M1** erkranken und somit in das Stadium des mHSPC übergehen, ergibt sich ein **Mittelwert von 1,18%** (UroCloud Datenbestand zum 30.06.2018). Wie bereits erwähnt ist diese Angabe mit einer Unsicherheit behaftet. Ebenfalls ausgehend von einer 1-Jahres Inzidenz von ca. 61.139 Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland, ergibt sich eine Anzahl von 721 Patienten, die im Verlauf der Erkrankung die Diagnose mHSPC erhalten haben, aus den Angaben der UroCloud.

Um die Unsicherheit der Erhebung der mHSPC-Diagnose im Verlauf der Erkrankung aus der UroCloud näher zu beschreiben, wird zudem die diesem Dossier zugrundeliegende TITAN-Studie herangezogen. Die hier eingeschlossenen Patienten stellen eine Mischpopulation aus bereits bei Diagnose fernmetastasierten (Primär M1) und später fernmetastasierten mHSPC-Patienten (Verlaufs M1) dar. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass der Einschluss in die Studie eine Verzerrung des in der Bevölkerung vorliegenden Verhältnisses von Primär M1- zu

Verlaufs M1 bewirkt. Folglich kann der in der TITAN-Studie erfasste Anteil von Verlaufs M1 an Gesamt-mHSPC für die Einschätzung der Unsicherheit berücksichtigt werden.

Tabelle 3-13: Status der Metastasierung bei Diagnose für Patienten der TITAN-Studie

Metastasen bei Diagnose	Apalutamid-Arm	Placebo-Arm	Gesamt
<b>International</b>			
M0 (keine Knochenmetastase)	85 [16,19%]	59 [11,2%]	144 [13,69%]
M1 (mindestens eine Knochenmetastase)	411 [78,29%]	441 [83,68%]	852 [80,99%]
MX (Knochenmetastasen nicht bestimmt)	29 [5,52%]	27 [5,12%]	56 [5,32%]
<b>Europa<sup>a</sup></b>			
M0 (keine Knochenmetastase)	16 [14,55%]	13 [11,4%]	29 [12,95%]
M1 (mindestens eine Knochenmetastase)	84 [76,36%]	93 [81,58%]	177 [79,02%]
MX (Knochenmetastasen nicht bestimmt)	10 [9,09%]	8 [7,02%]	18 [8,04%]
<b>Deutschland</b>			
M0 (keine Knochenmetastase)	1 [14,29%]	0	1 [5,88%]
M1 (mindestens eine Knochenmetastase)	6 [85,71%]	9 [90%]	15 [88,24%]
MX (Knochenmetastasen nicht bestimmt)	0	1 [10%]	1 [5,88%]
<sup>a</sup> Tschechien, Deutschland, Spanien, Frankreich, Großbritannien, Ungarn, Italien, Polen, Rumänien, Schweden			
Quelle: Zusatzanalyse TITAN-Studie (44)			

Aus Tabelle 3-13 wird für die TITAN-Studie deutlich, dass der gesamte Anteil von M0 bei Diagnose (Verlaufs M1) relativ stabil bleibt, wenn die Zahlen auf Europa und Deutschland reduziert werden und berücksichtigt wird, dass keine M0- (bei Diagnose) / Verlaufs M1-Patienten im Placebo-Arm und insgesamt wenig Patienten in Deutschland eingeschlossen worden sind. Da bei einem Teil der Patienten die Fernmetastasen nicht näher bestimmt sind (MX), wird für die weiteren Berechnungen angenommen, dass die beobachtete Verteilung von M0 und M1 sich bei diesen Patienten widerspiegelt. Unter der oben beschriebenen Voraussetzung, dass die internationalen Zahlen auch für Deutschland repräsentativ sind, wird von einem Anteil von 144 Verlaufs M1- von 996 Gesamt-mHSPC-Patienten (852 Primär M1 + 144 Verlaufs M1) ausgegangen. Dies entspricht einem Anteil von 14,46% ( $144/(852+144)$ ) an Verlaufs M1-Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnose einen M0-Status aufwiesen. Wenn man diesen Anteil auf die bereits bestimmten Grenzen für Primär M1 (2.525 bis 3.430 Patienten in Deutschland) anwendet, ergeben sich neue Grenzen für Verlaufs M1: 427-580 Patienten ( $\text{Primär M1}/(1-14,46\%)*14,46\%$ ). Da mit 721 Verlaufs M1-Patienten aus der UroCloud höhere Werte erhoben worden sind, ergibt sich insgesamt eine **Untergrenze von 427, eine Obergrenze von 721 Patienten und ein Mittelwert von 574 Patienten, die im Verlauf der Erkrankung die Diagnose mHSPC erhalten haben.**

Zusammenfassend ergibt sich aus der Addition der Untergrenzen bzw. Obergrenzen von Primär- und Verlaufs- M1-Diagnosen gesamt im Mittel eine Zielpopulation von **3.552 Patienten mit mHSPC-Diagnose**.

Um den Anteil GKV-Patienten für das Jahr 2019 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (34) sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) (35) zurückgegriffen.

Auf Basis eines GKV Anteils von 87,6% ergeben sich **3.111 GKV-Patienten** in der Zielpopulation mit einer Spanne von **2.586 bis 3.637 Patienten**.

Tabelle 3-14: Kalkulation der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

	Anzahl an Patienten in der Zielpopulation			
	Verlaufs M1	Primär M1	Gesamt	GKV Anteil (87,6%)
Untergrenze	427 (2.525/ (1-14,46%) * 14,46%)	2.525 (4,13% * 61.139)	2.952	2.586
Obergrenze	721 (1,18% * 61.139)	3.430 (5,61% * 61.139)	4.151	3.637
Summe GKV-Anteil (Grenzen)	<b>3.111 (2.586-3.637)</b>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Apalutamid	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)		3.111 (2.586-3.637)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Apalutamid wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für die gesamte Patientengruppe vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3). Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Apalutamid wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für die gesamte Patientengruppe vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

### **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.*

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) basiert auf einer Veröffentlichung des RKI (34) sowie auf den Daten von Online-Datenbankabfragen beim ZfKD (1). Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen, wurde eine orientierende Literaturrecherche mit den Suchbegriffen für „prostatic neoplasms“ und „hormone sensitive“ und „metastatic“ und den jeweiligen Synonymen mit Datenbank-adaptierten Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt. Zudem wurden Fachbücher und Leitlinien konsultiert, um Quellen zu identifizieren, die für die Bestimmung der Zielpopulation relevant sein könnten. Da auf Basis beider Suchstrategien keine für den deutschen Versorgungskontext zur Abschätzung der Zielpopulation relevanten Quellen identifizieren konnten, beauftragte Janssen-Cilag zusätzlich die Firma DOCXCELLENCE mit einer Datenbankabfrage des UroCloud-Register (41-43), auf deren Grundlage die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation abgeleitet wurde (39). Um die Unsicherheit aus den Angaben des UroCloud-

Registers zu berücksichtigen, wurden Auswertungen zur Rekrutierung der diesem Dossier zugrundeliegenden TITAN-Studie herangezogen (44).

Um den Anteil GKV-Patienten für das Jahr 2019 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) zurückgegriffen (34, 35).

### 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 Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage vom 14.02.2020. Datenstand: 31.07.2019 2020 [14.02.2020]. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html).
2. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*. J Urol. 1993;150(3):797-802.
3. NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. *Abiraterone (Zytiga) for hormone-naïve metastatic prostate cancer – first line 2015* [31.10.2019]. <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Abiraterone-Sept15.pdf>.
4. Helpap B, Egevad L. *The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens*. Virchows Arch. 2006;449(6):622-627.
5. Talcott JA. *In the Clinic. Prostate Cancer*. Ann Intern Med. 2015;163(11):I1c1-12.
6. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. *794P REAL WORLD DATA ANALYSIS OF INCIDENT METASTATIC (M1) PROSTATE CANCER (PC) PATIENTS (PTS): US CLAIMS DATABASE ANALYSIS*. Annals of Oncology. 2014;25(suppl\_4):iv275-iv275.
7. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL 2019* [06.09.2019]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.

8. Macmillan Cancer Support. *Understanding advanced (metastatic) prostate cancer* 2018 [31.10.2019].  
[https://be.macmillan.org.uk/downloads/cancerinformation/cancertypes/MAC11686\\_E05\\_Advanced%20prostate\\_Low%20Res\\_reprint\\_20191030\\_MB.PDF](https://be.macmillan.org.uk/downloads/cancerinformation/cancertypes/MAC11686_E05_Advanced%20prostate_Low%20Res_reprint_20191030_MB.PDF).
9. Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH. *Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs. Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003 unter Mitwirkung des Prostatazentrums am Universitätsklinikum Münster* 2006 [31.10.2019].  
[https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17\\_EKR\\_NRW\\_SB1\\_Prostatakrebs.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17_EKR_NRW_SB1_Prostatakrebs.pdf).
10. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol. 2017;71(4):630-642.
11. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-1242.
12. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *Prostate*. In: O'Sullivan B, Brierly JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, et al., editors. *UICC Manual of Clinical Oncology*. 9th ed: John Wiley & Son; 2015. p. 191-194.
13. Shiota M, Eto M. *Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer*. Int J Urol. 2016;23(5):360-369.
14. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360.
15. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, et al. *Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naïve metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial*. Urol Oncol. 2018;36(4):158.e113-158.e120.
16. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, P. C, De Santis M, Fanti S, et al. *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Update March 2019* 2019 [03.02.2020]. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/> To access the pdfs & translations of individual guidelines, please login as EAU member. Non-EAU members can view the webversions.
17. Cheng KK, Lee DT. *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(2):127-137.
18. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review*. Asian J Androl. 2012;14(2):226-231.

19. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. *Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan*. Jpn J Clin Oncol. 2015;45(7):682-687.
20. 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 – Palbociclib vom 18. Mai 2017* 2017 [16.09.2019]. [https://www.gba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdd](https://www.gba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdd).
21. Ito T, Grant L, Duckham BR, Ribbands AJ, Gater A. *Qualitative and Quantitative Assessment of Patient and Carer Experience of Chemotherapy (Docetaxel) in Combination with Androgen Deprivation Therapy (ADT) for the Treatment of Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC)*. Advances in Therapy. 2018;35(12):2186-2200.
22. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019* 2019. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018* 2018 [19.09.2019]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-nAWG\\_D-337\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf).
24. Ryan CJ, Tindall DJ. *Androgen receptor rediscovered: the new biology and targeting the androgen receptor therapeutically*. J Clin Oncol. 2011;29(27):3651-3658.
25. Clegg NJ, Wongvipat J, Joseph JD, Tran C, Ouk S, Dilhas A, et al. *ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment*. Cancer Res. 2012;72(6):1494-1503.
26. Hu R, Denmeade SR, Luo J. *Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer*. Expert Rev Endocrinol Metab. 2010;5(5):753-764.
27. Chen Y, Clegg NJ, Scher HI. *Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target*. Lancet Oncol. 2009;10(10):981-991.
28. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer*. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-1418.
29. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. *Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-*

- resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2018;19(10):1404-1416.
30. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. *Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer.* N Engl J Med. 2019;381(1):13-24.
31. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. *Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study.* Lancet Oncol. 2019;20(11):1518-1530.
32. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.* Robert Koch-Institut; 2016. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf).
33. Hermann S, Kraywinkel K. *Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland.* Der Onkologe. 2019;25(4):294-303.
34. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf 2019* [13.09.2019]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
35. BMG. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019* 2019. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
36. Deutsche Krebsgesellschaft. *Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren – Kennzahlenauswertung 2019 (Auditjahr 2018/ Kennzahlenjahr 2017).* Stand 20.06.2019 2019 [13.09.2019]. [https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/04/mpz\\_jahresbericht-2019-A1\\_190410.pdf](https://www.onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/04/mpz_jahresbericht-2019-A1_190410.pdf).
37. Krebsregister Baden-Württemberg. *Krebs in Baden-Württemberg. Kurzbericht für die Jahre 2012/2013. März 2017* 2017 [13.09.2019]. [http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2012\\_2013.pdf](http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf).
38. DOCXCELLENCE GmbH. *Anfrage Registerdaten UroCloud. A115-202001: mHSPC – Finale Version vom 11.2.2020. Datenbestand: 30.06.2018.* 2020.
39. Deutsche Krebsgesellschaft. *Erhebungsbogen für Prostatakrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft. Version J2, 25.01.2019* 2019 [19.09.2019]. [https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Erhebungs-%20und%20Kennzahlenbogen/eb\\_pz-J2\\_190125.docx&cid=16519](https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Erhebungs-%20und%20Kennzahlenbogen/eb_pz-J2_190125.docx&cid=16519).



40. DOCXCELLENCE GmbH. *UroCloud Informationen* 2020 [10.02.2020]. <https://www.urocloud.de/>.
41. Zumbé J, Berges R. *Zertifizierte Prostatazentren im DVPZ: Aktueller Stand [Certified prostate centers of the DVPZ : Current status]*. *Urologe A*. 2010;49(8):916-921.
42. Berges R, Ebert T, Schafhauser W, Schultze-Seemann W, Braun M, Herden J, et al. *Versorgungsabbild zum Prostatakarzinom in DVPZ-Prostatazentren in Deutschland [Treatment mapping of prostate cancer in DVPZ prostate centers in Germany]*. *Urologe A*. 2015;54(11):1546, 1548-1554.
43. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Apalutamid (Erleada®). Modul 3 A. Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen*. 2019 [13.09.2019]. <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2907/2018-01-18%20Modul3%20Apalutamid.pdf>.
44. Janssen Research & Development. *Zusatzanalyse TITAN-Studie vom 16.12.2019: Status of metastasis at diagnosis*. 2019.

### 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, sodass 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 3-16 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 3-16: 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>				
Apalutamid	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq$ 70 %))				
Goserelin	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8

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

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)
Docetaxel		75 mg/m <sup>2</sup> KOF alle drei Wochen für 6 Zyklen	6	1
Prednisolon		In dreiwöchigen Zyklen über 6 Zyklen Tägliche Einnahme	126	1
Prednison		In dreiwöchigen Zyklen über 6 Zyklen Tägliche Einnahme	126	1
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)				
Abirateronacetat	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8
Prednisolon		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
Prednison		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
<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>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-16 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen der zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

***Zu bewertendes Arzneimittel:***

**Apalutamid** (Erleada<sup>®</sup>) wird täglich in einer Einzeldosis von 240 mg (4 Filmtabletten à 60 mg) verabreicht. Die Therapie mit Apalutamid erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Apalutamid erfordern. Wird eine Therapiedauer von einem Jahr zugrunde gelegt, ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten soll während der Behandlung mit Apalutamid bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden (1). Als GnRH-Agonisten kommen die Wirkstoffe Goserelin, Buserelin, Leuprorelin und Triptorelin in Betracht. Als GnRH-Antagonist kommt der Wirkstoff Degarelix in Frage (2).

**Goserelin** (Zoladex<sup>®</sup>) wird entweder als 1-Monats-Implantat oder als 3-Monats-Depot-Implantat in Form von Fertigspritzen verabreicht (3). Ausgehend von der wirtschaftlichen Packungsgröße des 3-Monats-Depot-Implantats werden bei einer Gabe von Goserelin alle drei Monate vier Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnet. Die Wirkstoffmenge des wirtschaftlichen 3-Monats-Implantats beträgt dabei 10,8 mg.

**Buserelin** (Profact<sup>®</sup>) wird entweder täglich als Nasal-Lösung (z.B. METRELEF<sup>®</sup>) durch Einsprühen in die Nase verabreicht (4) oder als Implantat mit 2- oder 3-Monatsintervallen angewendet. Die Verwendung der wirtschaftlichen Packungsgröße des 3-Monats-Implantats führt zur Berechnung von vier Behandlungen pro Patient pro Jahr. Ein 3-Monats-Implantat enthält dabei 9,45 mg des Wirkstoffs (5).

**Leuprorelin** (generisch) wird entweder als 1-Monats-, 3-Monats oder 6-Monats-Depotpräparat verabreicht, wobei sowohl Retardformulierungen als auch In-Situ-Implantate zur Anwendung kommen. Die Wirkstoffmenge variiert dabei in Abhängigkeit von der Depotformulierung erheblich. Zur Berechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen die Retardformulierung für die dreimonatliche Verwendung mit einer Wirkstoffmenge von 11,25 mg herangezogen (6). Damit ergeben sich 4 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

**Triptorelin** (generisch) wird entweder als vierwöchentliche Therapie, als 3-Monatstherapie oder als 6-Monatstherapie angewendet. Basierend auf der wirtschaftlichen Packungsgröße der sechsmonatlichen Therapie berechnen sich zwei Behandlungen pro Patient pro Jahr. Die Wirkstoffmenge der 6-Monats-Injektion beträgt dabei 22,5 mg (7).

**Degarelix** (Firmagon® 80 mg) wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat subkutan mit einer Wirkstoffmenge von 80 mg verabreicht. Damit ergeben sich 12 Behandlungen pro Patient pro Jahr (8).

**Subkapsuläre Orchiektomie:** Eine Alternative zur medikamentösen Kastration besteht im Hormonentzug durch chirurgische Kastration. Die operative ADT erfolgt dabei durch Entfernung der Hoden. Als subkapsuläre Orchiektomie wird dabei das überwiegend eingesetzte operative Verfahren bezeichnet, bei dem das hormonproduzierende Keimgewebe entfernt wird und Nebenhoden und Hodenhüllen erhalten bleiben. Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem OPS-Code 5-622.x kodiert (9). Seit Änderung der DRG-Logik M04 im Jahre 2018 wird die subkapsuläre Orchiektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom über die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems durch die Klinik abgerechnet (10). Die mittlere Verweildauer beträgt für diese Grundpauschale 3,8 Tage (11).

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern gilt bei Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq$  70 %) die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon. Für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisikometastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom ist die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon die zweckmäßige Vergleichstherapie.

### **Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon**

**Konventionelle Androgendeprivation:** Unter der konventionellen ADT ist die Androgenentzugstherapie durch operative (subkapsuläre Orchiektomie) oder medikamentöse Kastration zu verstehen. Die medikamentöse ADT kann durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erzielt werden. Als GnRH-Antagonist kommt der Wirkstoff Degarelix in Frage. Als GnRH-Agonisten stehen die Wirkstoffe Goserelin, Buserelin, Leuprorelin und Triptorelin zur Verfügung. Die Gabe dieser Wirkstoffe erfolgt wie als Begleittherapie zu Apalutamid beschrieben.

**Docetaxel** (Taxotere®) wird entsprechend der Fachinformation alle 3 Wochen für 6 Zyklen als intravenöse Infusion von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Daraus errechnen sich 6 Behandlungstage pro Patient jährlich. Taxotere® ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in drei Wirkstärken verfügbar: 20 mg, 80 mg und 160 mg. Die Konzentration der verschiedenen Wirkstärken beträgt jeweils 20 mg/ml (12).

**Prednison** (generisch) oder **Prednisolon** (generisch) kann zweimal täglich in einer Dosierung von jeweils 5 mg während der 18-wöchigen Docetaxel-Therapie oral verabreicht werden. Daraus leiten sich 126 Behandlungstage pro Patient ab (13, 14).

## Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

**Konventionelle Androgendeprivation:** Unter der konventionellen ADT ist die Androgenentzugstherapie durch operative (subkapsuläre Orchiektomie) oder medikamentöse Kastration zu verstehen. Die medikamentöse ADT kann durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erzielt werden. Als GnRH-Antagonist kommt der Wirkstoff Degarelix in Frage. Als GnRH-Agonisten stehen die Wirkstoffe Goserelin, Buserelin, Leuprorelin und Triptorelin zur Verfügung. Die Gabe dieser Wirkstoffe erfolgt wie als Begleittherapie zu Apalutamid beschrieben.

**Abirateronacetat** (Zytiga®) wird täglich in einer Dosis von 1.000 mg verabreicht. Die Therapie mit Abirateronacetat erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateronacetat erfordern. Wird eine Therapiedauer von einem Jahr zugrunde gelegt, ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr (15).

Abirateronacetat im mHSPC wird in Kombination mit niedrig dosiertem **Prednison** (generisch) oder **Prednisolon** (generisch) täglich in einer Dosierung von 5 mg oral verabreicht. Daraus leiten sich 365 Behandlungstage pro Patient pro Jahr ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: 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>			
Apalutamid	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>			
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq$ 70 %))			
Goserelin	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,8
Docetaxel		75 mg/m <sup>2</sup> KOF alle drei Wochen für 6 Zyklen	6
Prednisolon		In dreiwöchigen Zyklen über 6 Zyklen Tägliche Einnahme	126
Prednison		In dreiwöchigen Zyklen über 6 Zyklen Tägliche Einnahme	126



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)			
Abirateronacetat	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,8
Prednisolon		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Prednison		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 zugrunde liegende 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 3-18: 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	365	240 mg	87,6 g
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin		4	10,8 mg	43,2 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg	45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		3,8	-	Einmaliger stationärer Eingriff
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq$ 70 %))				
Goserelin	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	4	10,8 mg	43,2 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg	45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		3,8	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Docetaxel		6	160 mg	960 mg
Prednisolon		126	10 mg	1,26 g
Prednison		126	10 mg	1,26 g

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)				
Abirateronacetat	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	365	1.000 mg	365 g
Goserelin		4	10,8 mg	43,2 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg	45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		3,8	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Prednisolon		365	5 mg	1,825 g
Prednison		365	5 mg	1,825 g

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

Für Apalutamid wurde die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 240 mg täglich zur Verbrauchsrechnung herangezogen (1).

Zur Berechnung des Verbrauchs von Docetaxel (Taxotere®) in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße von erwachsenen Männern aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 85,0 kg beschrieben. Die Körpergröße kann aus dieser Statistik mit 1,79 m entnommen werden. (16) Daraus errechnet sich mit der DuBoisFormel eine KOF von 2,04 m<sup>2</sup>, die angesetzt wird.

Docetaxel (Taxotere®) wird in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei einer KOF von 2,04 m<sup>2</sup> ergeben sich 153 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer Durchstechflasche zu 160 mg Docetaxel entnommen werden. Bei 6 Behandlungstagen werden somit 960 mg verbraucht (12).

Für die Wirkstoffe der GnRH-Agonisten, des GnRH Antagonisten sowie für Abirateronacetat, Prednisolon und Prednison wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Der Jahresdurchschnittserbrauch der Wirkstoffe pro Patient wurde anhand der Fachinformation der wirtschaftlichsten Packung errechnet, indem die Anzahl der jährlichen Behandlungen mit der jeweils verabreichten Dosierung multipliziert wurde. Zur Kostenberechnung wurde nachfolgend die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-19 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 SGB V 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 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Apalutamid Erleada <sup>®</sup> 60 mg, 112 St., Janssen-Cilag GmbH	4.143,87	3.908,72 (1,77 <sup>a</sup> ;233,38 <sup>c</sup> )
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>		
Goserelin Zoladex <sup>®</sup> 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,29	956,03 (1,77 <sup>a</sup> ;55,49 <sup>c</sup> )

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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 Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1.027,87	969,80 (1,77 <sup>a</sup> ;56,30 <sup>c</sup> )
Leuprorelin LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., ratiopharm GmbH	730,51	641,81 (1,77 <sup>a</sup> ; 52,79 <sup>b</sup> ;34,14 <sup>d</sup> )
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Medipha Santé	944,17	890,74 (1,77 <sup>a</sup> ;51,66 <sup>c</sup> )
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	563,64	531,28 (1,77 <sup>a</sup> ;30,59 <sup>c</sup> )
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %))		
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,29	956,03 (1,77 <sup>a</sup> ;55,49 <sup>c</sup> )
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1.027,87	969,80 (1,77 <sup>a</sup> ;56,30 <sup>c</sup> )

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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>
Leuprorelin LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., ratiopharm GmbH	730,51	641,81 (1,77 <sup>a</sup> ; 52,79 <sup>b</sup> ;34,14 <sup>d</sup> )
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Medipha Santé	944,17	890,74 (1,77 <sup>a</sup> ;51,66 <sup>c</sup> )
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	563,64	531,28 (1,77 <sup>a</sup> ;30,59 <sup>c</sup> )
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71
Docetaxel Taxotere® 160 mg/8 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	1.555,44	1.480,34 (1,77 <sup>a</sup> ;73,33 <sup>c</sup> )
Prednisolon Prednisolon Stada® 5 mg, Tablette, 100 St., STADAPHARM GmbH	15,16 <sup>e</sup>	13,39 (1,77 <sup>a</sup> )
Prednison Prednison Hexal® 5 mg, Tablette, 100 St., Hexal AG	16,47 <sup>e</sup>	14,70 (1,77 <sup>a</sup> )
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)</b>		
Abirateronacetat Zytiga® 500 mg, Filmtablette 56 St., Janssen-Cilag GmbH	3.518,47	3.516,70 (1,77 <sup>a</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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>
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,29	956,03 (1,77 <sup>a</sup> ;55,49 <sup>c</sup> )
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1.027,87	969,80 (1,77 <sup>a</sup> ;56,30 <sup>c</sup> )
Leuprorelin LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., ratiopharm GmbH	730,51	641,81 (1,77 <sup>a</sup> ; 52,79 <sup>b</sup> ;34,14 <sup>d</sup> )
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Medipha Santé	944,17	890,74 (1,77 <sup>a</sup> ;51,66 <sup>c</sup> )
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	563,64	531,28 (1,77 <sup>a</sup> ;30,59 <sup>c</sup> )
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71
Prednisolon Prednisolon Stada® 5 mg, Tablette, 100 St., STADAPHARM GmbH	15,16 <sup>e</sup>	13,39 (1,77 <sup>a</sup> )
Prednison Prednison Hexal® 5 mg, Tablette, 100 St., Hexal AG	16,47 <sup>e</sup>	14,70 (1,77 <sup>a</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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>
a: Apothekenrabatt nach § 130Abs. 1 SGB V b: 10 % Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V c: Herstellerabschlag i.H.v. 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V d: Herstellerabschlag i.H.v. 6 % nach § 130a Abs. 1 SGB V e: Festbetrag		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel und ggf. den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauertaxe (Stand: 15.01.2020) (17). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt. Im Fall von Prednison und Prednisolon wurde jeweils der Festbetrag herangezogen.

**Apalutamid** (Erleada<sup>®</sup>): Der Apothekenabgabepreis (AVP) für eine Packung Erleada<sup>®</sup> 60 mg, 112 St. (4 x 28 Filmtabletten) beträgt 4.143,87 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 € und des Herstellerabschlags i.H.v. 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V von 233,38 € ergeben sich daraus Kosten in Höhe von 3.908,72 € pro Packung.

Für die **subkapsuläre Orchiektomie** bei Prostatapatienten wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems mit einer mittleren Verweildauer von 3,8 Tagen zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten von 3.285,71 € für diesen operativen Eingriff (11, 18).

### 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 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 3-20 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 3-20: 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>				
Apalutamid	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	-	-	-
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin		-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-

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

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>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq$ 70 %))				
Goserelin	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	6
Prednisolon		-	-	-
Prednison		-	-	-
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)				
Abirateronacetat	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	-	-	-
Goserelin		-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
Prednisolon		-	-	-
Prednison		-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 22.03.2019 werden nur die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben, als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt (19). Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der „Arbeitspreis“ zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung wurde dem „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Hilfstaxe“ mit Gültigkeit ab 01.10.2009 und 9. Ergänzungsvereinbarung zum 01.01.2019 entnommen. Hierin wird in der Anlage 3 Teil 2 Ziffer 6 festgelegt, dass für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung 81,00 € pro applikationsfertige Einheit abrechnungsfähig sind (20).

*Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (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 3-22: 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 zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	-	-	-
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin		-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq$ 70 %))				
Goserelin	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	6 x 81,00 = 486,00	1.256.796 – 1.767.582
Prednisolon		-	-	-
Prednison	-	-	-	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Konventionelle Androgendepression in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)				
Abirateronacetat	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	-	-	-
Goserelin		-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
Prednisolon		-	-	-
Prednison		-	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-23: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Apalutamid Erleada® 60 mg, 112 St., Janssen-Cilag GmbH	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	50.952,96	131.764.347,17 – 185.315.905,13
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>			
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.912,06	4.911.587,16 – 6.954.162,22
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.939,60	5.015.805,60 – 7.054.325,20
Leuprorelin LEUPROLIN- ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., ratiopharm GmbH		1.283,62	3.319.441,32 – 4.668.525,94
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Medipha Santé		1.781,48	4.606.907,28 – 6.479.242,76
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	5.495.560,32 – 7.729.061,44
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71	8.496.835,97 – 11.950.113,09
<b>Gesamt</b>		<b>52.236,58 – 54.238,67</b>	<b>135.083.788,49 – 197.266.018,21</b>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) / Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index $\geq$ 70 %))			
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	1.912,06	4.911.587,16 – 6.954.162,22
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.939,60	5.015.805,60 – 7.054.325,20
Leuprorelin LEUPROLIN- ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., ratiopharm GmbH		1.283,62	3.319.441,32 – 4.668.525,94
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Medipha Santé		1.781,48	4.606.907,28 – 6.479.242,76
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	5.495.560,32 – 7.729.061,44
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71	8.496.835,97 – 11.950.113,09
Docetaxel Taxotere® 160 mg/8 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 St., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH		9.368,04	24.225.751,44 – 34.071.561,48

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Prednisolon Prednisolon Stada® 5 mg, Tablette, 100 St., STADAPHARM GmbH		40,17	103.879,62 – 146.098,29
Prednison Prednison Hexal® 5 mg, Tablette, 100 St., Hexal AG		44,10	114.042,60 – 160.391,70
<b>Gesamt</b>		<b>10.691,83 – 12.697,85</b>	<b>27.649.072,38 – 46.182.066,27</b>
<b>Konventionelle Androgendepression in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</b> (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)			
Abirateronacetat Zytiga® 500 mg, Filmtablette 56 St., Janssen-Cilag GmbH	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	45.842,70	118.549.212,96 – 166.729.886,91
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.912,06	4.911.587,16 – 6.954.162,22
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.939,60	5.015.805,60 – 7.054.325,20
Leuprorelin LEUPROLIN- ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., ratiopharm GmbH		1.283,62	3.319.441,32 – 4.668.525,94
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Medipha Santé		1.781,48	4.606.907,28 – 6.479.242,76



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	5.495.560,32 – 7.729.061,44
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71	8.496.835,97 – 11.950.113,09
Prednisolon Prednisolon Stada® 5 mg, Tablette, 100 St., STADAPHARM GmbH		53,56	138.506,16 – 194.797,72
Prednison Prednison Hexal® 5 mg, Tablette, 100 St., Hexal AG		58,80	152.056,80 – 213.855,60
<b>Gesamt</b>		<b>47.179,88 – 49.187,21</b>	<b>122.007.160,44 – 178.893.855,60</b>

Die Berechnungen erfolgen für alle Arzneimittel auf Ebene des AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

**Apalutamid:** Basierend auf der Packungsgröße Erleada® 60 mg, 112 Stück (4 x 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 50.952,96 € pro Patient, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 x 4) multipliziert werden.

**Goserelin:** Bei Gabe von zwei Packungen Zoladex® 10,8 mg (3-Monats-Implantat, 2 St.) belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 1.912,06 € pro Patient.

**Buserelin:** Ausgehend von zwei Packungen Profact® Depot 9,45 mg (3-Monatsimplantat, 2 St.) errechnen sich Jahrestherapiekosten von 1.939,60 € pro Patient.

**Leuprorelin:** Bei Verwendung von zwei Packungen LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg (3-Monatsimplantat, 2 St.) ergeben sich jährlich Kosten von 1.283,62 € pro Patient.

**Triptorelin:** Basierend auf zwei Packungen Pamorelin LA<sup>®</sup> 22,5 mg (6-Monatsdepot; Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St.) werden Jahrestherapiekosten von 1.781,48 € pro Patient ermittelt.

**Degarelix:** Bei Gabe von vier Packungen Firmagon<sup>®</sup> 80 mg (1-Monatsdepot; Pulver und Lösungsmittel, 3 St.) werden jährliche Therapiekosten von 2.125,12 € pro Patient berechnet.

Da der chirurgische Eingriff **subkapsuläre Orchiektomie** nur einmalig durchgeführt wird, werden die Kosten der Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems von 3.285,71 € als Therapiekosten angegeben.

**Docetaxel:** Ausgehend von 6 Durchstechflaschen Taxotere<sup>®</sup> 160 mg/8 ml (6 x 1.480,34 € = 8.882,04 €) und der jeweiligen Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe (6 x 81,00 € = 486,00 €) errechnen sich die Jahrestherapiekosten von 9.368,04 € pro Patient.

**Abirateronacetat:** Basierend auf dem Verbrauch von 13,04 Packungen Zytiga<sup>®</sup> 500 mg (56 Stück) pro Jahr errechnen sich Jahrestherapiekosten von 45.842,70 € pro Patient.

**Prednisolon:** Basierend auf dem Bedarf von 2x5 mg Prednisolon pro Tag für insgesamt 126 Tage während der Therapie mit Docetaxel ergibt sich ein Verbrauch von 3 Packungen Prednisolon STADA<sup>®</sup> 5 mg (100 St.) und Jahrestherapiekosten pro Patient von 40,17 €. Bei einem Bedarf von 5 mg Prednisolon pro Tag während der Therapie mit Abirateronacetat errechnet sich ein Verbrauch von 4 Packungen Prednisolon STADA<sup>®</sup> 5 mg (100 St.) und Jahrestherapiekosten von 53,56 € pro Patient.

**Prednison:** Bei Gabe von 2x5 mg täglich und damit von 3 Packungen Prednison HEXAL<sup>®</sup> 5 mg (100 St.) für insgesamt 126 Tage während der Therapie mit Docetaxel werden Jahrestherapiekosten von 44,10 € pro Patient ermittelt. Bei einem täglichen Verbrauch von 5 mg während der Therapie mit Abirateronacetat errechnet sich ein Jahresverbrauch von 4 Packungen und Jahrestherapiekosten von 58,80 € pro Patient.

### 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.*

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4, wodurch von einer Spannweite von 2.586 bis 3.637 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen wird. Grundsätzlich ist Apalutamid für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich. Im alltäglichen Versorgungskontext ist jedoch davon auszugehen, dass die zuvor hergeleitete Anzahl an Patienten in der Zielpopulation nicht deckungsgleich mit der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu behandelnden mHSPC Patienten ist. Diese Einschätzung beruht auf im Folgenden erörterten Einflussfaktoren, welche sich auf die Versorgungsanteile auswirken können.

### **Kontraindikationen und Therapieabbruchraten**

Grundsätzlich müssen medizinische Gründe für eine ausbleibende Behandlung mit Apalutamid berücksichtigt werden, die sich durch Kontraindikationen sowie durch einen Abbruch der Therapie ergeben. Als relevante Kontraindikation ist hierbei eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile zu nennen. Auch wird die Anwendung von Erleada<sup>®</sup> gemäß Fachinformation für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, da keine Daten für die Patientenpopulation vorliegen und Apalutamid primär hepatisch eliminiert wird. Erleada ist zudem bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, kontraindiziert. Pharmakologisch bedingt könnte Erleada<sup>®</sup> den Fetus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Zur Anwendung von Erleada<sup>®</sup> bei schwangeren Frauen liegen weder Daten vor, noch wurden reproduktionstoxikologischen Studien zu Erleada<sup>®</sup> an Tieren durchgeführt (1).

Hinweise zu möglichen Raten an Therapieabbrüchen lassen sich aus der Zulassungsstudie TITAN entnehmen: Dort kam es bei 8% der mit Apalutamid behandelten Patienten zu Therapieabbrüchen u.a. aufgrund von Nebenwirkungen, auf eigenen Wunsch oder aufgrund der ärztlichen Empfehlung. Da Patienten in klinischen Studien ihre Teilnahme jederzeit aus verschiedenen Gründen beenden können, wäre eine Übertragung dieser Zahlen auf die tatsächliche Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Dennoch ist von einer geringen Verminderung der Patientenzahl durch Therapieabbrüche aller Art auszugehen.

### **Patientenpräferenzen**

Am 07. Dezember 2018 hat der G-BA die zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC geändert und die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel für die gesamte mHSPC Population, sowie in Kombination mit Abirateronacetat für das neudiagnostizierte Hochrisiko mHSPC als neue zVT definiert. Gemäß aktueller Leitlinie ist für Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) hormonsensitiven Prostatakarzinom zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateronacetat (plus Prednison / Prednisolon) empfohlen. Da

derzeit noch unklar ist, welche Patientengruppen eher von einer Chemo-Hormontherapie mit Docetaxel oder eher von einer Therapie mit Abirateronacetat profitieren, soll die Therapieentscheidung nach einem Aufklärungsgespräch patientenindividuell hinsichtlich Sicherheitsaspekten, Verträglichkeit, Begleiterkrankungen sowie Patientenpräferenzen getroffen werden (2). Es ist davon auszugehen, dass zukünftig Patienten Erleada<sup>®</sup> auch aufgrund des deutlich einfacheren Therapieregimes gegenüber Docetaxel bevorzugt werden.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

Abschließend ist festzuhalten, dass eine Behandlung mit Apalutamid in aller Regel im ambulanten Sektor erfolgt. Angesichts des hohen Durchschnittsalters von Prostatakarzinompatienten sowie des Hochrisikoprofils einiger Patienten und der damit einhergehenden ungünstigen Prognose kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch stationäre Behandlungen erfolgen. Ungeachtet eines zu erwartenden Übergewichts von ambulanten Verordnungen kann eine robuste Abschätzung der Verteilung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgen.

*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.*

In der Gesamtschau werden den limitierenden Einflussfaktoren eine geringe Relevanz bei der Bewertung der Versorgungsanteile beigemessen. Dem gegenüber stehen die dargestellten Unsicherheiten bei der ermittelten Zielpopulation von 2.586 bis 3.637 GKV-Patienten, wodurch eine belastbare Quantifizierung der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu erreichenden Patientenanteile nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird von einer weiteren Differenzierung hinsichtlich der in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation sowie den korrespondierenden und in Abschnitt 3.2.5 dargestellten Jahrestherapiekosten abgesehen.

### **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 angegebenen Informationen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe und der Lauer-Taxe mit Stand 15.01.2020 (17) entnommen. Die Auswahl der im Abschnitt 3.3 betrachteten Wirkstoffe erfolgte anhand der deutschen S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom (2). Zudem wurden der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2020 (11), die OPS Version 2020 (9) und das Definitionshandbuch G-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2020 (10) zur Informationsbeschaffung herangezogen.

### **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. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation Erleada<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020 2020.* [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL 2019 [06.09.2019].* <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
3. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Zoladex<sup>®</sup> 10,8 mg. Stand: April 2015 2015 [13.01.2020].* [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. Ferring Arzneimittel GmbH. *Fachinformation METRELEF<sup>®</sup> 0,15 mg Nasenspray Lösung. Stand: Juni 2015 2015 [22.01.2020].* [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
5. Sanofi Aventis Deutschland GmbH. *Fachinformation Profact<sup>®</sup> Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat. Stand: Juni 2015 2015 [22.01.2020].* [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
6. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Juni 2018 2018 [22.01.2020].* [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
7. Medipha Santé. *Fachinformation Pamorelin<sup>®</sup> LA 22,5 mg. Stand: Juli 2019 2019 [22.01.2020].* [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

8. Ferring Arzneimittel GmbH. *Fachinformation FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Oktober 2014* 2014 [22.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
9. DIMDI. *Operationen- und Prozedurenschlüssel. Version 2020. Stand: 18.10.2019.* 2019 [22.01.2020]. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/>.
10. InEK. *G-DRG-Definitionshandbuch 2020. Stand: 5.12.2019* 2019 [22.01.2020]. [https://www.g-drg.de/G-DRG-System\\_2020/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch\\_2020/Definitionshandbuch\\_2020\\_Kompaktversion](https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2020/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch_2020/Definitionshandbuch_2020_Kompaktversion).
11. InEK. *Fallpauschalenkatalog. aG-DRG-Version 2020* 2019 [22.01.2020]. [https://www.g-drg.de/G-DRG-System\\_2020/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog\\_2020](https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2020/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2020).
12. Aventis Pharma S.A. *Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. Stand: November 2019* 2019 [13.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
13. Hexal AG. *Fachinformation Prednison HEXAL®. Stand: August 2017* 2017 [13.01.2020]. [https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prednison-HEXAL-5-mg-Tbl\\_359511/fachinformation](https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prednison-HEXAL-5-mg-Tbl_359511/fachinformation).
14. STADAPHARM GmbH. *Fachinformation Prednisolon STADA®. Stand: Juni 2019* 2019 [13.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
15. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019* 2019 [13.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
16. Statistisches Bundesamt. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Erschienen am 2. August 2018* 2018 [14.02.2020]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf>.
17. LAUER-FISCHER GmbH. *Lauer-Taxe mit Stand 15.01.2020.* 2020.
18. GKV-Spitzenverband. *Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2020 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG vom 29.10.2019* 2019 [22.01.2020]. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2020.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2020.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom), Vom 22. März 2019 2019 [22.01.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf).*

20. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung von Stoffen und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018 – 2018 [22.01.2020]. [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe\\_Anlage\\_3\\_i.d.F.des\\_rechtskraeftigen\\_Schiedsspruches\\_01-2018.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_i.d.F.des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_01-2018.pdf).*

### 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 Erleada® 60 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

Erleada ist indiziert

- zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

#### ***Dosierung und Art der Anwendung***

Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60-mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe. Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanalogen (GnRHa) fortgeführt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist diese am selben Tag so bald wie möglich nachzuholen und am nächsten Tag wieder zum üblichen Einnahmeplan zurückzukehren. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme zu ersetzen.

Wenn eine Toxizität  $\geq$  Grad 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung bei einem Patienten auftritt, sollte die Einnahme besser unterbrochen als dauerhaft beendet werden. Sind die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 oder den ursprünglichen Schweregrad abgeklungen, sollte der Patient wieder zu seinem üblichen Einnahmeplan oder, wenn erforderlich, zu einer verringerten Dosierung (180 mg oder 120 mg) zurückkehren.



### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Apalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten. Ab Behandlungsbeginn sollten Patienten hinsichtlich der in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis gemäß o.g. Empfehlung reduziert werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) zum Ausgangszeitpunkt ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Erleada<sup>®</sup> nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen und Apalutamid primär hepatisch eliminiert wird.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Apalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen unzerteilt geschluckt werden und können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten.

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

#### Krampfanfälle

Erleada<sup>®</sup> wird bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer entsprechenden Prädisposition wie unter anderem vorliegende Hirnverletzung, Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres, primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen, nicht empfohlen. Wenn während der Behandlung mit Erleada<sup>®</sup> ein Krampfanfall auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Das Risiko für einen Krampfanfall kann bei Patienten erhöht sein, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Krampfschwelle herabsetzen.

In zwei randomisierten Studien (SPARTAN und TITAN) traten Krampfanfälle bei 0,4% der Patienten, die Apalutamid erhielten, und bei 0,2% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer Prädisposition für Krampfanfälle waren von diesen Studien ausgeschlossen.

### Stürze und Frakturen

Bei Patienten, die Apalutamid erhielten, traten Stürze und Frakturen auf. Patienten sollten im Hinblick auf ein erhöhtes Fraktur- und Sturzrisiko evaluiert werden, bevor mit der Behandlung mit Erleada<sup>®</sup> begonnen wird und entsprechend den geltenden Leitlinien fortlaufend überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen sollte in Erwägung gezogen werden.

### Ischämische Herzerkrankung

Bei mit Apalutamid behandelten Patienten traten ischämische Herzerkrankungen einschließlich zum Tod führende Ereignisse auf. Die Mehrheit der Patienten hatte kardiale Risikofaktoren. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer ischämischen Herzerkrankung hin monitoriert werden. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie, soll gemäß dem Versorgungsstandard optimiert werden.

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zur Verringerung der Wirksamkeit vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen. Deshalb sollte zu Beginn der Behandlung mit Apalutamid eine Überprüfung der bestehenden Begleitmedikation erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder für Transporter sind, sollte generell vermieden werden, wenn deren therapeutischer Effekt für den Patienten von großer Wichtigkeit ist und wenn Dosisanpassungen nicht einfach durch Monitorierung der Wirksamkeit oder der Plasmaspiegel erfolgen können. Die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wenn Erleada<sup>®</sup> gemeinsam mit einem über CYP2C9 metabolisierbaren Antikoagulans (wie Warfarin oder Acenocoumarol) angewendet wird, muss eine zusätzliche Überwachung des INR-Wertes (International Normalized Ratio) erfolgen.

### Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, unter anderem schwere/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z.B. Lungenarterienembolie, Schlaganfall einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) sowie mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Apalutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen. Wenn Erleada<sup>®</sup> verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie oder andere kardio-metabolische Störungen überwacht werden. Falls erforderlich, sollten Patienten hinsichtlich dieser Erkrankungen bei Initiierung einer Erleada<sup>®</sup>-Therapie entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

### Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können, sollten Ärzte vor Anwendung von Erleada<sup>®</sup> das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potenzials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Elimination von Apalutamid und die Bildung seines aktiven Metaboliten N-Desmethylapalutamid erfolgt im Steady-State gleichermaßen sowohl durch CYP2C8 als auch durch CYP3A4. Als Folge der Arzneimittelwechselwirkung mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 oder CYP3A4 werden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Bioverfügbarkeit erwartet. Apalutamid selbst ist ein Induktor von Enzymen und Transportern und kann zu einer Steigerung der Elimination vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen.

### Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Apalutamid

#### *Arzneimittel, die CYP2C8 hemmen*

CYP2C8 spielt eine Rolle bei der Elimination von Apalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie verringerte sich nach gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 240 mg Apalutamid mit Gemfibrozil (starker CYP2C8-Inhibitor) die C<sub>max</sub> von Apalutamid um 21%, während die AUC um 68% stieg. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die C<sub>max</sub> um 21%, während die AUC um 45% zunahm. Es ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada<sup>®</sup> gleichzeitig mit einem starken CYP2C8-Inhibitor (z.B. Gemfibrozil, Clopidogrel) gegeben wird, allerdings sollte eine Verringerung der Erleada<sup>®</sup>-Dosis auf Grundlage der Verträglichkeit erwogen werden. Es wird nicht erwartet, dass sich leichte oder moderate Inhibitoren von CYP2C8 auf die Verfügbarkeit von Apalutamid auswirken.

#### *Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen*

CYP3A4 spielt eine Rolle bei der Elimination von Apalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie verringerte sich nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis von 240 mg Erleada<sup>®</sup> mit Itraconazol (starker CYP3A4-Inhibitor) die C<sub>max</sub> von Apalutamid um 22%, während die AUC ähnlich blieb. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die C<sub>max</sub> um 22%, während die AUC wiederum ähnlich blieb. Es ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada<sup>®</sup> gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z.B. Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) angewendet wird, allerdings sollte eine Verringerung der Erleada<sup>®</sup>-Dosis auf Grundlage der Verträglichkeit erwogen werden. Es wird nicht erwartet, dass sich leichte oder moderate Inhibitoren von CYP3A4 auf die Verfügbarkeit von Apalutamid auswirken.

#### *Arzneimittel, die CYP3A4 oder CYP2C8 induzieren*

Die Wirkung von CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Apalutamid wurde *in vivo* nicht untersucht. Auf Grundlage der Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit einem starken CYP3A4-Inhibitor oder einem starken

CYP2C8-Inhibitor wird nicht erwartet, dass CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Apalutamid und der aktiven Bestandteile haben. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada<sup>®</sup> gleichzeitig mit CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren angewendet wird.

#### Möglicher Einfluss von Apalutamid auf die Verfügbarkeit anderer Arzneimittel

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und steigert die Synthese vieler Enzyme und Transporter. Deshalb werden Interaktionen mit vielen häufig verwendeten Arzneimitteln erwartet, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind. Die Verringerung der Plasmakonzentration kann beträchtlich sein und zum Verlust oder einer Reduzierung der klinischen Wirksamkeit führen. Es besteht auch das Risiko der erhöhten Bildung aktiver Metaboliten.

#### *Arzneistoff-metabolisierende Enzyme*

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Apalutamid und N-Desmethylapalutamid moderate bis starke CYP3A4- und CYP2B6-Induktoren, moderate CYP2B6- und CYP2C8-Inhibitoren sowie schwache CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren sind. Apalutamid und N-Desmethylapalutamid wirken sich in therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht auf CYP1A2 und CYP2D6 aus. Die Wirkung von Apalutamid auf CYP2B6-Substrate wurde in vivo nicht untersucht und die klinische Auswirkung ist derzeit nicht bekannt. Wenn Substrate von CYP2B6 (z.B. Efavirenz) zusammen mit Erleada<sup>®</sup> angewendet werden, sollte eine Überwachung hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen und eines potentiellen Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

Beim Menschen ist Apalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und CYP2C19 und ein schwacher Induktor von CYP2C9. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie (Cocktail-Approach) führte die gleichzeitige Gabe von Apalutamid mit oralen Einzeldosen sensitiver CYP-Substrate zu einer 92%-igen Verringerung der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat), einer 85%-igen Verringerung der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) und einer 46%-igen Verringerung der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat). Apalutamid verursachte keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Verfügbarkeit des CYP2C8-Substrats. Die gleichzeitige Anwendung von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 (z.B. Darunavir, Felodipin, Midazolam, Simvastatin), CYP2C19 (z.B. Diazepam, Omeprazol) oder CYP2C9 (z.B. Warfarin, Phenytoin) metabolisiert werden, kann zu einer geringeren Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn möglich wird eine Substitution dieser Arzneimittel empfohlen. Wenn diese Arzneimittel weiterhin gegeben werden, sollte eine Beurteilung hinsichtlich eines möglichen Wirksamkeitsverlusts erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin sollte der INR-Wert während der Erleada<sup>®</sup>-Behandlung überwacht werden.

Die Induktion von CYP3A4 durch Apalutamid legt nahe, dass UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) durch die Aktivierung des nukleären Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ebenfalls induziert werden kann. Die gleichzeitige Gabe von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die Substrate von UGT sind (z.B. Levothyroxin, Valproinsäure), kann zu einer verringerten Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn Substrate von UGT gleichzeitig mit Erleada<sup>®</sup> gegeben werden,

sollte eine Beurteilung des Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

#### *Arzneistofftransporter*

Apalutamid ist klinisch nachweislich ein schwacher Induktor des P-Glycoproteins (P-gp), des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und des organischen Anion-Transporterpolypeptids 1B1 (OATP1B1). In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie (Cocktail-Approach) führte die gleichzeitige Gabe von Apalutamid mit oralen Einzeldosen sensitiver Transporter-Substrate zu einer 30%-igen Verringerung der AUC von Fexofenadin (P-gp-Substrat) und zu einer 41%-igen Verringerung der AUC von Rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-Substrat), hatte aber keine Auswirkungen auf die C<sub>max</sub>. Die gleichzeitige Gabe von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z.B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), BCRP oder OATP1B1 (z.B. Lapatinib, Methotrexat, Rosuvastatin, Repaglinid) sind, kann zu einer verringerten Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn Substrate von P-gp, BCRP oder OATP1B1 gleichzeitig mit Erleada<sup>®</sup> gegeben werden, sollte eine Beurteilung des Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass eine Inhibition des organischen Kationtransporters 2 (OCT2), des organischen Aniontransporters 3 (OAT3) und der Multidrug and Toxin Extrusions (MATEs) durch Apalutamid und seinen N-Desmethyl-Metaboliten nicht ausgeschlossen werden können. Es wurde keine *in-vitro*-Inhibition des organischen Aniontransporters 1 (OAT1) beobachtet.

#### GnRH-Analogen

Bei mit Leuprolidacetat (einem GnRH-Analogen) behandelten mHSPC-Patienten hatte die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid keinen erkennbaren Effekt auf die Steady-State Exposition von Leuprolid

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

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika (z.B. Haloperidol) usw. sorgfältig abgewogen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Apalutamid oder seine Metaboliten in das Sperma übergehen. Erleada<sup>®</sup> könnte den sich entwickelnden Fetus schädigen. Patienten, die Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter haben, sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Einnahme von Erleada<sup>®</sup> ein Kondom in Verbindung mit einer weiteren hochwirksamen Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

### Schwangerschaft

Erleada<sup>®</sup> ist bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten kontraindiziert. Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte Erleada<sup>®</sup> den Fetus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Zur Anwendung von Erleada<sup>®</sup> bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Studien zu Erleada<sup>®</sup> an Tieren durchgeführt.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apalutamid/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Erleada<sup>®</sup> soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Erleada<sup>®</sup> die Fertilität von zeugungsfähigen Männern vermindern kann.

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

Erleada<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten unter Anwendung von Erleada<sup>®</sup> über Krampfanfälle berichtet. Patienten sollten auf dieses Risiko im Hinblick auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

### ***Nebenwirkungen***

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Ermüdung (26%), Hautausschlag (26% alle Schweregrade und 6% Grad 3 oder 4), Hypertonie (22%), Hitzewallung (18%), Arthralgie (17%), Diarrhö (16%), Sturz (13%) und Gewichtsverlust (13%). Zu weiteren wichtigen Nebenwirkungen gehören Frakturen (11%) und Hypothyreose (8%).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten sind die unerwünschten Wirkungen absteigend nach dem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-24: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	häufig: Hypothyreose*
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	häufig: Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	häufig: Dysgeusie
	gelegentlich: Krampfanfall <sup>#</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>	häufig: ischämische Herzerkrankung <sup>§</sup>
	nicht bekannt: QT-Zeitverlängerung
<b>Gefäßerkrankungen</b>	sehr häufig: Hitzewallung, Hypertonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	sehr häufig: Diarrhö
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	sehr häufig: Hautausschlag**
	häufig: Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	sehr häufig: Fraktur <sup>+</sup> , Arthralgie
	häufig: Muskelspasmen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	sehr häufig: Ermüdung
<b>Untersuchungen</b>	sehr häufig: Gewichtsverlust
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	sehr häufig: Sturz
<p>*einschließlich Hypothyreose, Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht, Thyroxin erniedrigt, Autoimmunthyreoiditis, freies Thyroxin erniedrigt, Triiodthyronin erniedrigt</p> <p>#einschließlich Zungenbiss</p> <p>**siehe unter Hautausschlag in „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“</p> <p>+einschließlich Rippenfraktur, Fraktur eines Lendenwirbels, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Wirbelfraktur, Fraktur des Fußes, Fraktur der Hüfte, Humerusfraktur, Fraktur eines Brustwirbels, Fraktur einer oberen Extremität, Kreuzbeinfraktur, Fraktur der Hand, Schambeinfraktur, Acetabulumfraktur, Knöchelfraktur, Kompressionsfraktur, Rippenknorpelfraktur, Frakturen von Gesichtsknochen, Fraktur einer unteren Extremität, Osteoporosefraktur, Handgelenksfraktur, Avulsionsfraktur, Fibulafraktur, Steißbeinfraktur, Beckenfraktur, Radiusfraktur, Fraktur des Brustbeins, Belastungsfraktur, traumatische Fraktur, Fraktur eines Halswirbels, Oberschenkelhalsfraktur, Tibiafraktur. Siehe unten.</p> <p>§Beinhaltet Angina pectoris, instabile Angina, Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, Koronararterienverschluss, Koronararterienstenose, akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose der Koronararterie, abnormer kardialer Stresstest, erhöhtes Troponin, Myokardischämie</p>	

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### *Hautausschlag*

Der mit Apalutamid assoziierte Hautausschlag wurde am häufigsten als makulös oder makulopapulös beschrieben. Der Hautausschlag trat auf als Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, Urtikaria, Ausschlag mit Pruritus, makulöser Ausschlag, Konjunktivitis, Erythema multiforme, papulöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, genitaler Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Stomatitis, Arzneimittel induzierter Ausschlag, Ulzeration der Mundschleimhaut, pustulöser Ausschlag, Blasen, Papeln, Pemphigoid, Hauterosion, Dermatitis und vesikulärer Ausschlag. Die Nebenwirkung Hautausschlag trat bei

26% der mit Apalutamid behandelten Patienten auf. Über Hautausschläge von Grad 3 (definiert als > 30% der Körperoberfläche bedeckend) wurden bei 6% der mit Apalutamid behandelten Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautausschlägen betrug 83 Tage. Bei 78% der Patienten bildete sich der Ausschlag wieder zurück, welches im Median 78 Tage dauerte. Zu den zur Therapie verwendeten Arzneimitteln gehörten topische Kortikosteroide und orale Antihistaminika; 19% der Patienten erhielten systemische Kortikosteroide. Bei Patienten mit Hautausschlag erfolgte bei 28% eine Therapieunterbrechung und bei 14% eine Dosisreduktion. Der Hautausschlag trat bei 59% der Patienten mit einer Therapieunterbrechung erneut auf. Der Hautausschlag führte bei 7% der Patienten, bei denen er aufgetreten war, zu einem Abbruch der Behandlung mit Apalutamid.

#### *Stürze und Frakturen*

In der Studie ARN-509-003 wurden bei 11,7% der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 6,5% der mit Placebo behandelten Patienten über Frakturen berichtet. In beiden Behandlungsgruppen erlitt die Hälfte der Patienten innerhalb von 7 Tagen vor der Fraktur einen Sturz. Über Stürze wurden bei 15,6% der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 9,0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

#### *Ischämische Herzerkrankung*

In einer randomisierten Studie (SPARTAN) mit nmCRPC-Patienten trat bei 4% der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 3% der mit Placebo behandelten Patienten eine ischämische Herzerkrankung auf. In einer randomisierten Studie (TITAN) mit mHSPC-Patienten trat bei 4% der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 2% der mit Placebo behandelten Patienten eine ischämische Herzerkrankung auf. Studienübergreifend (SPARTAN und TITAN) verstarben 6 (0,5%) mit Apalutamid behandelte Patienten und 2 (0,2%) mit Placebo behandelte Patienten an einer ischämischen Herzerkrankung.

#### *Hypothyreose*

Bei 8% der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 2% der mit Placebo behandelten Patienten wurde über eine Hypothyreose berichtet, basierend auf der Bestimmung des Thyreotropins (TSH) alle 4 Monate. Es gab keine Nebenwirkungen Grad 3 oder 4. Hypothyreose trat im Apalutamid-Arm bei 30% und im Placebo-Arm bei 3% der Patienten auf, die bereits eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten. Bei Patienten, die keine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten, trat Hypothyreose bei 7% der mit Apalutamid behandelten Patienten und bei 2% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Wenn klinisch erforderlich, sollte eine Schilddrüsenhormonersatztherapie begonnen werden oder eine Dosisanpassung erfolgen.

#### *Überdosierung*

Es ist kein spezifisches Gegenmittel für eine Apalutamid-Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung soll die Anwendung von Erleada<sup>®</sup> gestoppt und allgemein unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, bis die klinischen Toxizitätserscheinungen abgeklungen oder beseitigt sind. Es wurden noch keine Nebenwirkungen im Fall einer Überdosierung beobachtet.



Es wird jedoch angenommen, dass diese Reaktionen den aufgelisteten Nebenwirkungen ähnlich sind.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

### **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.*

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf den Annex II der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Bedingungen des Inverkehrbringens als Teil der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels.

#### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

#### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

#### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

*Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Erleada <sup>®</sup> weiter zu evaluieren, legt der Inhaber der Zulassung den finalen klinischen Studienbericht, einschließlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, der Studie ARN 509 003 (SPARTAN) vor, welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid vs. Placebo bei Studienteilnehmern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (M0) vergleicht, die ein hohes Risiko aufweisen.	Juni 2023

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren 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 Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) zum EPAR erstellt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 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 stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimization Measures and Pharmacovigilance Activities“). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter und fehlender Risiken.

Tabelle 3-25: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Krampfanfälle	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4, 4.7 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> </ul>
Sturz	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> </ul>
Nicht pathologische Frakturen	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens</li> </ul> Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> </ul>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Ischämische Herzerkrankung	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus  Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Bedeutende fehlende Informationen</b>		
Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation - Verschreibungsstatus  Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Phase 1 PK Studie 56021927PCR1026
Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Verschreibungsstatus  Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Machbarkeitsbeurteilung für eine prospektive Beobachtungssicherheitsstudie
Karzinogenes Potential	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Verschreibungsstatus  Weitere risikominimierende Maßnahmen: - Keine	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Präklinische Studie: TOX11338 - Präklinische Studie: TOX13540

Die oben genannten Risiken werden Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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.*

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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.*

Die Zusammenstellung des Abschnittes wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation (1), des Anhang II zum EPAR (2) sowie des European Union Risk Management Plans (3) erstellt.

### **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. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation Erleada<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020* 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. European Medicines Agency (EMA). *EPAR. EMEA/H/C/4452. Anhang II* 2019. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200127147155/anx\\_147155\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200127147155/anx_147155_de.pdf).
3. Janssen-Cilag International N.V. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP). ERLEADA (Apalutamide). Version 2.2. Sign-off Date: 05 December 2019.* 2019.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Entfällt	Entfällt	Entfällt

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Entfällt.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26, bei.*

Entfällt.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Entfällt.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Entfällt.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Entfällt.