

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **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 nicht-metastasiertem kastrationsresistentem  
Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die  
Entwicklung von Metastasen*

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

Stand: 30.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
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 .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	40
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	85

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	13
Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation .....	14
Tabelle 3-3: UICC-Stadien- und Prognosesystem .....	14
Tabelle 3-4: Inzidenzraten in Deutschland 1999 - 2016 (ICD-10 C61).....	24
Tabelle 3-5: Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland 1999 - 2016 (ICD-10 C61) .....	26
Tabelle 3-6: Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland 2004 - 2016 (ICD-10 C61)....	27
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz an Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland gemäß RKI .....	28
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-9: Krankheitsstadien in der <i>UroCloud</i> zur Herleitung der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-10: Altersverteilung Neuerkrankungen in BRD versus <i>UroCloud</i> .....	31
Tabelle 3-11: Patientencharakteristika der drei Register im Vergleich .....	32
Tabelle 3-12: Risikoverteilung der M0CRPC Patienten anhand der PSADT in der <i>UroCloud</i> .....	34
Tabelle 3-13: HRM0CRPC-Patienten im Verhältnis inzidenter Prostatakarzinompatienten in der <i>UroCloud</i> .....	35
Tabelle 3-14: Vollständigkeit der erhobenen Daten aus der <i>UroCloud</i> .....	36
Tabelle 3-15: Übersicht zur Herleitung der HRM0CRPC-Prävalenz über Literaturquellen ...	39
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	40
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit.....	59
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	59
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60

Tabelle 3-25: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen .....	75
Tabelle 3-26: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	78
Tabelle 3-27: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung.....	79
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	84

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Erkrankungsverlaufs .....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenabgabepreis
BCR	Biochemisches Rezidiv
BCRP	Breast Cancer Resistance Proteins
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	Beziehungsweise
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-Resistant Prostate Cancer)
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heisst
dl	Deziliter
DRG	Diagnosis Related Groups
DSP	Disease Specific Programme
EMA	Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	Europäische Standardpopulation (European Standard Rate)
Etc.	Et cetera
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GnRH <sub>a</sub>	Gonadotropin-Releasing-Hormonanalogen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HDR	High-Dose-Rate
HRM0CRPC	Hochrisiko nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
ICD	International Classification of Diseases
i. H. v.	In Höhe von
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
LDR	Low-Dose-Rate
mg	Milligramm
ml	Milliliter
M0	Nicht fern-metastasiertes Prostatakarzinom
M0ADT	Androgendeprivation ohne Fernmetastasen
M0HSPC	Nichtmetastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
M1	Metastasiertes Prostatakarzinom
M1CRPC	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MATEs	Multidrug and Toxin Extrusions
MFS	Metastasen-freies Überleben
Mx	Fernmetastasen unbestimmt
ng	Nanogramm
NmCRPC	Nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom
Nx	Lymphknotenmetastasen unbestimmt
OAT1/3	Organischer Aniontransporter 1/3
OATP1B1	Organisches Anion-Transporterpolypeptid 1B1
OCT2	Organischer Kationtransporter 2
o. g.	Oben genannte
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA-Verdopplungszeit

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
P-gp	P-Glycoproteins
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
St.	Stück
THIN	The Health Improvement Network
TNM	Tumour Node Metastasis
TSH	Thyreotropin
Tx	Tumor unbestimmt
u. a.	Unter anderem
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
UICC	Union for International Cancer Control
usw.	Und so weiter
WSR	Weltstandardpopulation (World Standard Rate)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 von Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit Hochrisiko nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (HRM0CRPC) in Kombination mit konventioneller Androgendeprivationstherapie (ADT) im zu bewertenden Anwendungsgebiet ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

Die Beibehaltung einer konventionellen ADT erfolgt zur Aufrechterhaltung eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau, definiert als Serum Testosteronlevel <50 ng/dl.

Unter einer konventionellen ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration durch eine bilaterale (subkapsuläre) Orchiektomie oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten (GnRH-Antagonisten) verstanden.

Janssen-Cilag stellt in diesem Nutzendossier den Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT, d. h. bilaterale (subkapsuläre) Orchiektomie oder medikamentöse Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, dar.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wird ebenfalls in der Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur erstmaligen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit HRM0CRPC definiert (1).

### 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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Auf Basis einer von Janssen-Cilag am 03. November 2017 gestellten Beratungsanfrage fand am 10. Januar 2018 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zVT für Apalutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit HRM0CRPC statt (2). In dieser Beratung wurde als zVT zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT“ festgelegt.

*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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Apalutamid entnommen (3). Die zVT wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs sowie aus der Beschlussfassung des G-BA zur erstmaligen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit HRM0CRPC zitiert (1, 2).

### 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). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 1. August 2019 2019 [04.03.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3907/2019-08-01\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-437\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3907/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_BAnz.pdf).*
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-261. Wirkstoff: Apalutamid. Datum des Gesprächs: 10.01.2018. 2018.*
3. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Erleada<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).*

## 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 (International Classification of Diseases (ICD-10) C61 - bösartige Neubildungen der Prostata) mit rund 58.776 Neudiagnosen im Jahr 2016 die häufigste Krebserkrankung und mit 14.417 Todesfällen die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in der Bundesrepublik Deutschland (1, 2). 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 (3).

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

Zur einheitlichen Klassifizierung von Prostatakarzinompatienten hinsichtlich Erkrankungsstadium und Prognose sind die „Tumour Node Metastasis“ (TNM) Klassifikation (Tabelle 3-1), die „Gleason-Klassifizierung“ (auch „Gleason-Score“ genannt (Tabelle 3-2) sowie das Klassifikationssystem der „Union for International Cancer Control“ (UICC) (Tabelle 3-3) etabliert (4-6). 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 (7). Das Stadien- und Prognosesystem der UICC ist ein kombinierter Ansatz aus TNM-Klassifikation und Gleason Score, welches zusätzlich den Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wert als in der klinischen Praxis relevanten prognostischen Marker berücksichtigt und über diese drei Ansätze das Tumorstadium aufsteigend durch römische Ziffern von I bis IV klassifiziert. Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-3 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: (5)	

Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation

Gleason-Score	Bedeutung
1	Scharf begrenzter Knoten Drüsen gleichförmig Dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unscharfer 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 Solide Bezirke Weitere Veränderungen
Quelle: (6)	

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 und < 20	≤ 6
	T2a	N0	M0	≥ 10 und < 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: (4)					

***Diagnose des lokalen/lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms***

Aufgrund etablierter Früherkennungsuntersuchungen wird ein Großteil der Patienten erstmalig in einem lokal begrenzten (T1/2) bzw. lokal fortgeschrittenen (T3/4), nicht fern-metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms (M0) diagnostiziert, wodurch für viele dieser frühzeitig diagnostizierten Patienten die Möglichkeit einer kurativen Therapieoption in Betracht gezogen werden kann (8). Bei einer Vielzahl an Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann durch die kurative Behandlung eine vollständige Heilung erreicht werden.

Im Rahmen der Primärdiagnose wird bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt, wobei die transrektale Ultraschalluntersuchung als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden kann. Für die abschließende diagnostische Beurteilung wird in der Regel eine Stanzbiopsie mit zehn bis zwölf Gewebezylindern durchgeführt, die um gezielte Biopsien bestimmter auffälliger Areale (palpatorisch oder in bildgebenden Verfahren) ergänzt werden kann (9).

***Primäre kurative Therapie des lokalen/lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms***

Primäre Therapieoptionen für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom sind die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie oder die High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie. Unterstützend kann die kurative Behandlung mittels Strahlentherapie zusätzlich eine adjuvante medikamentöse ADT beinhalten. Diese erstreckt sich - abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten - regelhaft zeitlich begrenzt über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten (9).

In der Literatur zeigt sich eine Überlegenheit der kurativen Kombinationstherapie (lokale Strahlentherapie + adjuvante ADT) im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie und führt bei bestimmten Patientengruppen zu einem verlängerten Überleben (10).

Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie wie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ebenfalls eine primäre Therapieoption, die in der Regel um weitere Maßnahmen ergänzt werden muss (z. B. Lymphadenektomie, ADT, Strahlentherapie). Des Weiteren ist die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24 Monaten, besser 36 Monaten auch eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Abschließend kann für bestimmte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom die HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption sein. Hier gelten für eine zusätzliche ADT die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie (9).

### ***Diagnose des ersten biochemischen Rezidivs***

Während durch kurative Therapieansätze bei der Mehrheit der Patienten eine vollständige Heilung erreicht werden kann, entwickelt etwa ein Drittel dieser Patienten innerhalb von zehn Jahren (11, 12) einen rezidivierenden Erkrankungsverlauf, der sich in den meisten Fällen zunächst durch einen alleinigen Anstieg des Tumormarkers PSA darstellt und als Biochemisches Rezidiv (BCR) bezeichnet wird (11-15). Unter einem BCR wird ein diagnostischer Wiederanstieg des PSA-Werts nach einer vorangegangenen kurativen Therapie verstanden, der zuvor im günstigsten Fall auf einen nicht messbaren Wert (PSA-Nadir) gefallen war (15). Dieses tritt zumeist in absehbarer Folge nach kurativer Primärtherapie auf. So wurden in einer Langzeitbeobachtung von Prostatakarzinompatienten knapp die Hälfte aller BCR innerhalb der ersten zwei und 77 % während der ersten fünf Jahre nach radikaler Prostatektomie diagnostiziert (12).

Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom unterscheidet bei der Definition des biochemischen Rezidivs nach der vorherigen kurativen Therapieoption: Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein biochemisches Rezidiv ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert von  $> 0,2$  ng/ml. Demgegenüber wird nach alleiniger Strahlentherapie ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von  $> 2$  ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir als biochemisches Rezidiv bewertet (9). Aufgrund der hohen Aussagekraft eines steigenden PSA-Werts in diesem Erkrankungsstadium, sind umfangreiche Folgeuntersuchungen zur Feststellung eines Fortschreitens der Erkrankung nur in ausgewählten Fällen erforderlich, da ein PSA-Anstieg dem klinischen Progress nahezu ausnahmslos vorausgeht und deutlich vor bildgebenden Verfahren positiv anschlägt (15, 16). Vor dem Hintergrund des äußerst niedrigen Risikos von Knochenmetastasen in diesem Erkrankungsstadium wird bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv und einem PSA-Wert  $< 10$  ng/ml keine Knochenszintigraphie als Methode der konventionellen Bildgebung empfohlen, um unnötige Untersuchungen zu vermeiden (9).

Eine umfangreiche Differentialdiagnostik, ggf. ergänzt um eine bioptische Sicherung, eines erstmaligen biochemischen Rezidivs sollte nur bei Patienten mit hohem Risiko für eine schnelle Erkrankungsprogression sowie bei Patienten mit der Option einer erneuten lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden, um eine Differenzierung zwischen systemischem und lokalem Rezidiv zu ermöglichen. Zur Differentialdiagnostik sollen die PSA-Verdopplungszeit (PSADT), der Gleason-Score sowie die Länge des Zeitintervalls zwischen kurativer Primärtherapie und dem Rezidivnachweis herangezogen werden (5, 9, 13). Während eine kurze PSADT ( $< 3$  Monate) oder ein Gleason Score  $> 7$  sowie ein kurzes Zeitintervall zwischen primärer Therapie und dem BCR belastbare Marker für eine systemische Progression darstellen, ist insbesondere eine längere PSADT mit einem lokalen Rezidiv korreliert (9).

***Therapieregime nach erstem biochemischem Rezidiv***

Liegen Kontraindikationen für eine weitere lokale Rezidivtherapie vor oder schlagen erneute kurative Ansätze im Sinne einer Salvagetherapie fehl, markiert der Wiederanstieg des PSA-Werts eine entscheidende Zäsur im Erkrankungsverlauf, da mit der Feststellung des ersten BCR nach oben genannten lokalen Therapieoptionen das Fortschreiten der Erkrankung in ein palliatives Erkrankungsstadium verbunden ist. Diese Patienten sind mit einer äußerst heterogenen Erkrankungssituation konfrontiert, deren Verlauf wesentlich von dem Vorhandensein von bzw. dem Risiko für Fernmetastasen bestimmt wird. Kann für M0 Patienten mit günstigen prognostischen Kriterien der Spontanverlauf langfristig und symptomarm sein, geht ein Progress in das metastasierte Stadium des Prostatakarzinoms (M1) mit einer Eskalation des Erkrankungsverlaufs einher, wodurch der Verlust einer von der Erkrankung unbeeinflussten Lebensweise eintritt. Ein eskalierender Erkrankungsverlauf manifestiert sich neben einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität insbesondere durch das erstmalige Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Schmerzen (17-19).

Dieser starke Kontrast im möglichen Spontanverlauf spiegelt sich auch im angezeigten Behandlungsregime wider: Für Patienten ohne dokumentierte Fernmetastasen und mit einer günstigen Prognose für einen langfristigen Erkrankungsverlauf können auch abwartende bzw. beobachtende Behandlungsstrategien in Frage kommen. Demgegenüber ist bei metastasierten Prostatakrebspatienten aufgrund der eskalierten Erkrankungssituation eine unmittelbare erkrankungskontrollierende Interventionsbedürftigkeit gegeben, die regelhaft eine sofortige aktive medikamentöse Therapie umfasst (9).

Während sich die große Mehrheit der palliativen Prostatakrebspatienten entlang der zuvor beschriebenen Pole der Erkrankung und der damit regelhaft einhergehenden Erkrankungsverläufe charakterisieren lassen, bleiben in dieser Gegenüberstellung jedoch jene Patienten unbeachtet, die trotz der Abwesenheit von in konventionellen bildgebenden Verfahren nachweisbaren Fernmetastasen ein Risikoprofil aufweisen, das keinen langfristig eskalationsfreien Verlauf der Erkrankung erwarten lässt. Bei Patienten mit ungünstiger Risikoprognose nach BCR ist ebenfalls die Indikationsstellung für einen aktiven erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatz zu prüfen, da das primäre Therapieziel eines möglichst langfristigen Erhalts eines stabilen Gesundheitszustands akut gefährdet ist. Aufgrund der äußerst komplexen Therapieentscheidung sowie um dem Risiko einer Über- oder Unterversorgung entgegenzutreten, empfehlen europäische Leitlinien für Patienten mit erstmaligem BCR die Therapieentscheidung nach Diskussion in einem multidisziplinären Team zu treffen (5). Die interventionsbedürftige Population kann dabei, unter gesonderter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands, der ggf. vorliegenden Komorbiditäten sowie der Patientenpräferenz, insbesondere durch die Geschwindigkeit und Höhe des Anstiegs des PSA-Werts identifiziert werden (9, 20). Von einer interventionsbedürftigen Patientenpopulation wird in europäischen Leitlinien insbesondere bei einer PSADT von unter 6 bis 12 Monaten oder einem Gleason Score über 7 bei gleichzeitig hoher verbleibender Lebenserwartung ( $\geq 10$  Jahre) gesprochen. Therapieziele einer aktiven Behandlung nach erstmaligem BCR sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die verzögerte Bildung von

Fernmetastasen und damit einhergehenden Komplikationen sowie eine Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität (5).

Bei festgestellter Interventionsbedürftigkeit steht derzeit als aktive, aber nichtkurative Therapie für nicht-metastasierte hormonsensitive Patienten (MOHSPC) lediglich die Unterbindung der Testosteronproduktion zur Verfügung. Eine ADT kann dabei durch medikamentöse oder chirurgische Intervention erfolgen. Zur medikamentösen Absenkung des Testosteronspiegels werden in Leitlinien die Gabe von GnRH-Agonisten/Antagonisten empfohlen (9). Während sowohl die chirurgische Kastration als auch die Behandlung mit GnRH-Agonisten/Antagonisten die Testosteronproduktion im Körper unterdrücken, blockieren Antiandrogene die Wirkung von Testosteron an den Tumorzellen selbst. Bei einer ADT für M0SPC Patienten handelt es sich um einen ausschließlich erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatz.

### ***Diagnose des zweiten biochemischen Rezidivs***

Im MOHSPC Stadium sprechen initial nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine ADT an, da das Wachstum und die Überlebensfähigkeit der Prostatakrebszellen maßgeblich auf der Aktivierung des Androgenrezeptors beruht. Eine ADT kann die Testosteronproduktion nur im Hoden unterbinden, sodass diese im Körper somit weder vollständig noch dauerhaft verhindert werden kann. Aus diesem Grund wird das Wachstumspotential des Prostatakarzinoms durch die Intervention zwar reduziert, die Weiterentwicklung und damit die erneute Progression des Prostatakrebses allerdings nicht dauerhaft verhindert. Geringe Mengen an Androgenen, die z. B. in der Nebenniere oder im Tumorgewebe selbst produziert werden, reichen mittelfristig aus, um ein erneutes Tumorwachstum zu erzeugen.

Der Effekt der ADT ist daher vorhersehbar zeitlich begrenzt: Obwohl eine ADT eine weitere Ausbreitung des Tumors zunächst aufhält, folgt nach einem patientenindividuell unterschiedlich langen Zeitraum nahezu ausnahmslos ein erneuter Anstieg des PSA-Wertes und in der Folge ein erneutes Wachstum des Tumors. Der Zeitpunkt dieses zweiten biochemischen Rezidivs, trotz eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau (definiert als Serum Testosteronlevel < 50 ng/dl), markiert auch gleichzeitig das Fortschreiten der Erkrankung in das Erkrankungsstadium des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (M0CRPC).

***Therapieregime nach zweitem biochemischem Rezidiv***

Analog zum M0HSPC Stadium liegt die klinische Bedeutung des in diesem Fall zweiten Anstiegs des PSA-Werts sowohl in der Rolle als anerkannter, hochsensitiver Indikator für ein Fortschreiten der Erkrankung als auch in der Funktion eines Prädiktors bezüglich des zu erwartenden weiteren Spontanverlaufs der Erkrankung (21). Für Patienten mit einem langsamen erneuten Anstieg des PSA-Werts kann von einem niedrigen Risiko einer zeitnahen Erkrankungseskalation zu einem metastasierten Stadium ausgegangen werden, wodurch auch nach dem zweiten BCR die Möglichkeit eines langfristigen und symptomarmen Verlaufs besteht. Demgegenüber bedeutet eine kurze PSADT von  $\leq 10$  Monaten für Patienten, dass kein langfristiger und indolenter Verlauf der Erkrankung zu erwarten ist (22-24). Bei diesen Patienten handelt es sich um Patienten mit HRM0CRPC. Obwohl bei diesen Patienten noch keine Fernmetastasen festgestellt worden sind, ist bei dieser Patientenpopulation die Indikation für eine sofortige aktive Therapie gegeben, da ein akutes Risiko eines zeitnah eskalierenden Erkrankungsverlaufs nach dem zweiten BCR besteht.

***Hochrisikopatienten mit nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRM0CRPC)***

Das Erkrankungsstadium HRM0CRPC beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie mit entsprechender Zulassung versagt hat. Von einem eskalierenden Erkrankungsverlauf muss bei HRM0CRPC Patienten, neben einer unmittelbaren Verschlechterung des Gesundheitszustands, insbesondere im Fall eines Übergangs zu einem metastasierenden Erkrankungsstadium, der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf, gesprochen werden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Patienten ab dem Zeitpunkt der Entwicklung von Fernmetastasen mit einer signifikant verschlechterten Prognose konfrontiert sind, da Metastasen als eine der Hauptgründe für Komplikationen, Schmerzen und Tod beim Prostatakarzinom gelten (25). Die Relevanz einer Risikostratifikation über die PSADT beim Fehlen anderer relevanter Marker, wie dem bildgebenden Nachweis von Metastasen, zeigt sich nicht zuletzt in einem höheren Mortalitätsrisiko sowie in einer deutlich reduzierten Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen bei M0CRPC Patienten mit einer kurzen PSADT (21, 22, 26). Die Bestimmung der PSADT nimmt daher eine zentrale Rolle als Risikomarker in der Versorgung von M0CRPC Patienten ein. Patienten mit einer kurzen PSADT, im Gegensatz zu Patienten mit langer PSADT, können regelhaft nicht von einem langfristigen und indolenten Verlauf der Erkrankung ausgehen, sondern werden in einem absehbaren Zeithorizont mit einem eskalierenden, symptomatischen Erkrankungsstadium konfrontiert sein. Bei der Hochrisiko-Patientenpopulation handelt es sich demnach um eine über eine PSADT  $\leq 10$  Monaten eindeutig identifizierbare Patientenpopulation in einem palliativen Erkrankungsstadium, die nach Therapieversagen sowohl kurativer als auch erkrankungskontrollierender Behandlungsansätze aufgrund eines hohen Risikos für einen zeitnah eskalierenden Erkrankungsverlauf eine hohe Interventionsbedürftigkeit aufweist. Abbildung 3-1 skizziert einen abschließenden Überblick über die beschriebenen Erkrankungsstadien.

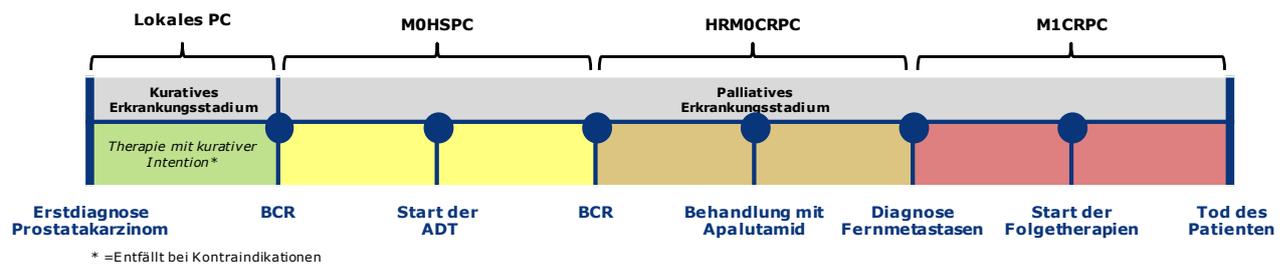


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Erkrankungsverlaufs

Quelle: Eigene Darstellung

ADT: Androgendeprivationstherapie; BCR: Biochemisches Rezidiv; MOHSPC: Nichtmetastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; M1HSPC: Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PC: Prostatakarzinom

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

#### *Therapeutischer Bedarf im HRM0CRPC*

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes und damit nach Progress in das HRM0CRPC Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen, als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität, und die Unterbindung einer zeitnahen symptomatischen Progression die wesentlichen Behandlungsziele. Damit einher geht die zentrale Zielsetzung des Erhalts eines stabilen Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ohne aktive Intervention ist die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Metastasen sowie die verbleibende Überlebenszeit für Hochrisikopatienten mit einer kurzen PSADT signifikant verkürzt und der Verlust eines stabilen Erkrankungsstadiums absehbar. HRM0CRPC Patienten haben demnach einen hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig die Lebensqualität erhaltenden, erkrankungskontrollierenden Therapie, welche die mit einem zeitnahen eskalierenden Erkrankungsverlauf einhergehenden Beeinträchtigungen erheblich reduzieren kann, ohne dass dabei Einsatzmöglichkeiten oder der langfristige Nutzen von etablierten Therapieansätzen in späteren Therapielinien nachhaltig beeinträchtigt werden.

Auch heute können Ärzte nur auf eine zugelassene Therapieoption mit nachgewiesenem Zusatznutzen (27) zurückgreifen, die bei HRM0CRPC nach Versagen sowohl der kurativen Behandlung als auch der konventionellen ADT das Risiko einer Eskalation der Erkrankung signifikant reduzieren kann. Hierdurch kann zu einem verlängerten Überleben sowie zu einer langfristigen Aufrechterhaltung einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise beigetragen werden. Vor der Verfügbarkeit von innovativen therapeutischen Optionen für HRM0CRPC Patienten ging von einer Risikostratifikation über die PSADT keine unmittelbare therapeutische Konsequenz aus. Das Fehlen einer zielgerichteten Therapie, deren Einsatz im HRM0CRPC Erkrankungsstadium zum Erfolg der gesamten Therapiestrategie beiträgt, limitierte demnach trotz der hohen Aussagekraft des biologischen Markers in Hinblick auf das Progressionsrisiko, die klinische Relevanz einer Bestimmung der PSADT in der deutschen Versorgungsrealität.

### ***Deckung des medizinischen Bedarfs im HRM0CRPC durch Apalutamid***

HRM0CRPC Patienten fanden sich vor Zulassung von innovativen Therapieoption zur aktiven Erkrankungskontrolle in einer Therapielücke wieder, in der sie nicht mit einer zugelassenen, zielgerichteten, erkrankungskontrollierenden Therapie versorgt werden konnten. Unter Beibehaltung des nachweislich unzureichend gewordenen Therapieregimes der ADT mussten Hochrisikopatienten die bevorstehende Metastasierung und die Verschlechterung der Erkrankung abwarten, um wieder eine wirksame Therapieoption erhalten zu können. Dies resultierte in einem ungedeckten medizinischen Bedarf an einer aktiven, erkrankungskontrollierenden Intervention, welche neben einer Verlängerung des Überlebens auch wesentlich das Risiko einer Progression zu einem metastasierten Erkrankungsstadium reduzieren kann und das absehbare Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Schmerzen sowie den Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise verzögern kann. Apalutamid bedeutet für eine interventionsbedürftige Hochrisikopopulation aktive Erkrankungskontrolle an die Stelle passiven Verharrens.

Eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (M1CRPC) bedeutet für die Patienten eine bedeutende Verzögerung der zweiten Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose unheilbares Prostatakarzinom – in ihrem Erkrankungsverlauf: Während für M0CRPC Patienten ein medianes Gesamtüberleben von rund 46 Monaten berichtet wird, kann das metastasierte Erkrankungsstadium eine mediane Überlebenszeit von weniger als 19 Monaten bedeuten (22, 26, 28, 29). Aufgrund dieser deutlich verschlechterten Prognose wird zum Zeitpunkt der ersten Bildung von Fernmetastasen der palliative Charakter der Erkrankung deutlich. Ein Erhalt des M0CRPC Erkrankungsstadiums ist vor diesem Hintergrund ein zentrales Therapieziel, um Patienten in einem stabilen Erkrankungsstadium zu halten.

Auch hinsichtlich der Lebensqualität muss die Mehrheit der Patienten nach Eintritt in das M1CRPC Stadium mit einer zeitnahen und relevanten Verschlechterung rechnen (17-19). Obwohl seit kurzem durch die Behandlung mit potenten Therapieoptionen das Risiko einer Beeinträchtigung der Lebensqualität von metastasierten Patienten verringert bzw. der Zeitpunkt der Verschlechterung verzögert werden kann, ist dieser Prozess nicht vollständig zu stoppen: Während nicht-metastasierte Patienten häufig keine unmittelbaren Einschränkungen in der Lebensqualität erwarten müssen, ändert sich diese Prognose mit der erstmaligen Bildung von Fernmetastasen. So wird auch bei asymptomatischen oder mild symptomatischem M1CRPC Patienten unter konventioneller ADT eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität von weniger als 9 Monaten bzw. unter einer Kombinationstherapie mit einem Antiandrogen der nächsten Generation von rund 13 Monaten berichtet (17, 19). Eine gesamthafte Therapiestrategie, die die Patienten länger in einem stabilen Erkrankungsstadium ohne Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität halten kann, ist zur Deckung dieses hohen therapeutischen Bedarfs notwendig.

Trotz der Progression in das sogenannte kastrationsresistente Erkrankungsstadium, welches auf ein Therapieversagen der konventionellen ADT zurückzuführen ist, stellt eine umfassende Inaktivierung des Androgenrezeptors weiterhin einen Angriffspunkt für eine erfolgreiche Therapie dar, der durch neue, potentere Substanzen genutzt wird. Als oral verabreicht, selektiver Inhibitor des Androgenrezeptors (AR) nutzt Apalutamid diesen Angriffspunkt, indem der Wirkstoff kompetitiv direkt an die Ligandenbindungsdomäne des AR bindet und dadurch die Androgen-vermittelte Aktivierung des AR trotz Kastrationsresistenz weiterhin blockiert.

Durch diesen potenteren Wirkmechanismus wird es möglich, die Kastrationsresistenz in einem frühen, stabilen Erkrankungsstadium zu überwinden und weiterhin einen therapeutischen Erfolg über die Inaktivierung des Androgenrezeptors zu erzielen, wodurch das Risiko einer Erkrankungs eskalation für die Patienten maßgeblich reduziert wird. Auf Grundlage vorliegender explorativer Daten kann in diesem Zusammenhang weiterhin festgehalten werden, dass die frühe Behandlung mit Apalutamid im Vergleich zur alleinigen konventionellen ADT mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von Anomalien des AR als Resistenzmechanismen assoziiert ist (30). Mit Apalutamid wird demnach eine Therapielücke für eine mittels PSADT  $\leq$  10 Monaten identifizierbare Patientenpopulation mit hohem Progressionsrisiko geschlossen, die in hohem Maße von einem eskalierenden Erkrankungsverlauf in ein metastasiertes Stadium gefährdet ist und damit besonders von einer zielgerichteten, wirksamen Intervention zum Erhalt eines stabilen Erkrankungsverlaufs profitiert. Der Androgensignal-Inhibitor Apalutamid erweitert die therapeutischen Optionen und ermöglicht somit eine zusätzliche Wahl in der Therapiesequenz, wodurch ein wichtiger Beitrag zum Erfolg der gesamten Therapiestrategie geleistet werden kann. Apalutamid deckt damit in einer spezifischen Hochrisiko-Patientenpopulation den bis zuletzt ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung, welche das langfristige Fortführen einer von der Erkrankung unbeeinflussten Lebensweise ermöglicht.

### 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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund werden Inzidenz- und Prävalenzschätzungen für das Prostatakarzinom (ICD-10 C61), die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin zur Verfügung gestellt werden, als Ausgangspunkt für die Ableitung der Zielpopulation herangezogen und in diesem Abschnitt dargestellt. Die dezidierte Ableitung der HRM0CRPC Patientenpopulation, die auf einer aktuellen Abfrage des UroCloud-Registers (31, 32) sowie auf Literaturquellen basiert, ist in Abschnitt 3.2.4 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 (33). 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 (34). 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 (33). 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)

<b>Jahr</b>	<b>Rohe Rate</b>	<b>ESR<sup>a</sup></b>	<b>WSR<sup>b</sup></b>
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

Quelle: Datenabfrage vom 14.02.2020 (35) - 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. Zudem wird ersichtlich, dass im Jahr 2007 mit 71.033 Patienten über alle Altersgruppen hinweg insgesamt die meisten Neuerkrankungen aufgetreten sind. Gleichzeitig wird deutlich, dass ab 2011 die Anzahl an Neuerkrankungen auf 57.555 Fälle im Jahr 2014 sinkt. Hier ist ein rückläufiger Trend zu erkennen, welcher ggf. auf die Reduktion der biochemischen Prostatakarzinom-Testung zurückzuführen ist (9). 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 (9). 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 noch weiter ab bis auf 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+ Jahre 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. Dafür ist ein leicht gegenläufiger, aktueller Trend bei den 75 - 79-Jährigen zu beobachten. Waren die Fallzahlen 2007 und 2014 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. Durch die stetig steigende Lebenserwartung aufgrund verbesserter medizinischer Versorgung und durch die anhaltend geringen Geburtenraten altert die deutsche Bevölkerung als Ganzes, was sich hier in den konkreten Zahlen widerspiegelt.

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

Jahr	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85+	Gesamt
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 14.02.2020 (35)

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-Jahresprävalenz 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-Jahresprävalenz dann bei 55.082 und 55.810 Fällen.

Die 5-Jahresprävalenz weist einen Höhepunkt im Jahr 2011 mit 299.579 Fällen auf, die 10-Jahresprävalenz im Jahr 2012 mit 511.782 Fällen.

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

Jahr	1-Jahresprävalenz	5-Jahresprävalenz	10-Jahresprävalenz
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	467.234
2010	65.015	296.771	486.492
2011	65.321	299.579	503.881
2012	61.326	293.164	511.782
2013	56.543	284.802	507.755
2014	54.721	275.586	504.752
2015	55.082	266.272	501.760
2016	55.810	258.026	496.224

Quelle: Datenabfrage vom 14.02.2020 (35) Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 0 - 75+ Jahre; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Intervall-Länge in Jahren: 1, 5 bzw. 10; 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 die 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 unzureichenden Datenlage ist die Berechnung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten fünf Jahre insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Für die Darstellung wird im Weiteren dennoch die beste verfügbare Evidenz, d.h. die bestehende Datenbasis des RKI herangezogen. Aus den vorliegenden Daten der Inzidenz und Prävalenz von 2011 bis 2016 werden die Mittelwerte für die Projektion der nächsten fünf Jahre gebildet. Bei diesem Vorgehen wird der potenziell veränderbare Einfluss der PSA-Testung sowie weitere mögliche externe Parameter oder Trends nicht berücksichtigt, welche sich auf die Inzidenz und Prävalenz auswirken könnten. Tabelle 3-7 gibt einen Überblick über die Daten.

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

Jahr	Inzidenz	1-Jahresprävalenz	5-Jahresprävalenz	10-Jahresprävalenz
2011	68.640	65.321	299.579	503.881
2012	64.414	61.326	293.164	511.782
2013	59.455	56.543	284.802	507.755
2014	57.555	54.721	275.586	504.752
2015	57.996	55.082	266.272	501.760
2016	58.776	55.810	258.026	496.224
<b>Mittelwert<sup>a</sup> (2011 - 2016)</b>	61.139	58.134	279.572	504.359
2020	61.139	58.134	279.572	504.359
2021	61.139	58.134	279.572	504.359
2022	61.139	58.134	279.572	504.359
2023	61.139	58.134	279.572	504.359
2024	61.139	58.134	279.572	504.359
2025	61.139	58.134	279.572	504.359

a: Mittelwertberechnungen aus den Daten von 2011 bis 2016 des RKI  
Quelle: Datenabfrage vom 14.02.2020 (35)

### 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

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	2.790 (1.246 - 4.333)	2.444 (1.091 - 3.796) <sup>a</sup>
a: Entspricht 87,6 % aller Patienten der Zielpopulation.		

Die ermittelten Daten der Gesamtzahl an Patienten in der Zielpopulation sowie der davon abgeleiteten Anzahl an Gesetzlich Krankenversicherten (GKV)-Patienten für den Jahreszeitraum 2020 (Tabelle 3-8) wurden auf Basis der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung (36) sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) (37) 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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

### **Inzidenzbasierter Ansatz mit Daten der UroCloud**

Da es sich bei den Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet, wie eine orientierende Literaturrecherche zeigte, um eine epidemiologisch noch nicht systematisch untersuchte Population handelt, formulierte Janssen-Cilag eine Datenbankabfrage an das *UroCloud*-Register (31). Die *UroCloud* ist ein deutschlandweites Register, das von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. mit dem Ziel unterstützt wird, die Versorgungsrealität der häufigsten urologischen Erkrankungen abzubilden. Insgesamt berichten aktuell 40 Kliniken und über 300 niedergelassene Urologen an das Register. Die Abfrage mit Datenstand vom 30.06.2018 stützt sich auf 17.000 dokumentierten Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom. Das Register startete im Jahr 2005. Seit dem Jahr 2010 kommen jährlich ca. 1.700 neu diagnostizierte Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom hinzu (38). Das entspricht einem Anteil von ca. drei Prozent pro Jahr aller in Deutschland an einem Prostatakarzinom erkrankten Männern.

Die *UroCloud*-Datenbankabfrage differenziert drei Krankheitsstadien: Prostatakarzinom als Primärdiagnose, Androgendeprivation ohne Fernmetastasen (M0ADT) und nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisikoprostatakarzinom (HRM0CRPC) (Tabelle 3-9). Diese werden im Folgenden dargestellt und diskutiert. Auch werden die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des Prostatakarzinoms in diesem Abschnitt dargestellt, um die Qualität des *UroCloud*-Registers vor dem Hintergrund verfügbarer Datenquellen zu untersuchen (siehe Absatz: Patientencharakteristika in der *UroCloud*) (38).

Tabelle 3-9: Krankheitsstadien in der *UroCloud* zur Herleitung der Zielpopulation

<b>Krankheitsstadium</b>	
<b>Primärdiagnose</b>	Prostatakarzinom: ICD-10 C61
<b>Androgendeprivation medikamentös oder chirurgisch</b>	M0ADT
<b>Zielpopulation</b>	HRM0CRPC

Die M0ADT-Population und die daraus resultierende Zielpopulation des HRM0CRPC werden auf Basis von acht Jahreskohorten (2010 - 2017) des *UroCloud*-Registers abgeleitet. Ab 2010 werden jährlich ca. 1.700 neu diagnostizierten Prostatakarzinompatienten rekrutiert. Dieses Vorgehen wird gewählt, da sich die Rekrutierungsrate ab dem Jahr 2010 stabilisiert hat.

Die Analysen zu Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (siehe Absatz: Patientencharakteristika in der *UroCloud*) basieren auf Querschnittsanalysen der *UroCloud*. Da die Erkrankung der Patienten in der Zielpopulation HRM0CRPC mit großer Wahrscheinlichkeit schnell metastasieren, d. h. die Patienten hoch interventionsbedürftig sind (Abschnitt 3.2.1), wird zunächst ein inzidenzbasierter Ansatz verfolgt.

### ***Patientencharakteristika in der UroCloud zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des Prostatakarzinoms***

Die Patienten im *UroCloud*-Register sind zum Zeitpunkt der Primärdiagnose im Median 69,0 Jahre alt (38). Das entspricht dem Durchschnittsalter aller 2004 in Deutschland erkrankten Patienten, welches nach Angaben des RKIs „bei ca. 69 Jahren“ liegt (39). Das Jahresmittel aus dem Jahr 2013 zeigt, dass die Diagnose mittlerweile zwei Jahre später, d. h. mit 70,9 Jahren, gestellt wird (33).

Die Tabelle 3-10 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. Um die Daten miteinander vergleichen zu können, werden im Folgenden die prozentualen Anteile betrachtet. Anhand der Spalte „Differenz“ wird ersichtlich, dass die prozentuale 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 Jahren) 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. Die Altersgruppen ab 80 Jahren sind hingegen tendenziell unterrepräsentiert. 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 (32, 34).

Tabelle 3-10: Altersverteilung Neuerkrankungen in BRD versus *UroCloud*

Altersgruppe	RKI-Daten Deutschland (1999 - 2016)		<i>UroCloud</i> -Daten (1980 - 2018)		Differenz (%) <sup>a</sup>
	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
Summe	1.081.913		17.124		

a: Differenz aus den prozentualen Anteilen der Altersverteilung der *UroCloud*-Daten (1950-2018) sowie den RKI Daten Deutschland (1999 - 2016)

Quelle: Datenabfrage vom 14.02.2020 (35) Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, Gewählte Filter: Altersgruppen: 8 - 85+ Jahre; Diagnose: Prostata (C61); Geschlecht: männlich; Jahre: 1999 - 2016  
*UroCloud*-Datenbestand zum 30.06.2018 (38)

Neben dem Alter sind klinische Parameter zentral für die Qualität der Datenbankabfrage des UroCloud-Registers. In Deutschland sind klinische Daten aus dem Krebsregister des Regierungsbezirks Münster (40) und dem Tumorregisters München (41) veröffentlicht, die genutzt werden können, um eine Qualitätsprüfung durchzuführen. Die Daten, die auf Grundlage der beiden Veröffentlichungen abgeleitet werden konnten, sind in Tabelle 3-11 dargestellt und den Daten der *UroCloud* gegenübergestellt.

Die drei Register unterscheiden sich in Patientenzahl und dem abgebildeten Erfassungszeitraum (Tabelle 3-11), zwei Kenngrößen, die möglicherweise auch einen Einfluss auf die dargestellten klinischen Parameter haben. Aus diesem Grund sollten Unterschiede, aber auch Übereinstimmungen einzelner Parameter, nicht überinterpretiert werden. Aus der Veröffentlichung des Tumorregisters München lassen sich weder die Verteilung des Gleason-Scores noch das mittlere Alter der Patienten ableiten. Damit steht der *UroCloud* in diesen beiden Parametern lediglich das Tumorregister Münster zum Abgleich zur Verfügung, auch wenn das Alter der Patienten, wie Tabelle 3-10 gezeigt, nicht nur in guter Übereinstimmung mit dieser basalen Kenngröße in der *UroCloud*, sondern auch mit dem RKI ist (s. o.).

Tabelle 3-11: Patientencharakteristika der drei Register im Vergleich

	<i>UroCloud</i>	Tumorregister München	Tumorregister Münster
<b>Patienten (N)</b>	17.382	49.513	5.374
<b>Erfassungszeit</b>	1980 - 2018	1998 - 2015	2002 - 2004
<b>Alter (MW/ME)</b>	68,4/69,0	-/-	69,7/70,0
<b>T1/2 (%)</b>	83,5	71,1	69,6
<b>T3 (%)</b>	14,6	25,3	26,3
<b>T4 (%)</b>	1,9	3,6	4,1
<b>N0 (%)</b>	88,7	89,6	-
<b>N1 (%)</b>	11,3	10,4	5,9 <sup>a</sup>
<b>M0 (%)</b>	90,5	-	-
<b>M1 (%)</b>	9,5	7,4 <sup>a</sup>	9,1 <sup>a</sup>
<b>Gleason 1 - 4 (%)</b>	1,0	-	15,8
<b>Gleason 5 - 6 (%)</b>	34,3	-	59,5
<b>Gleason 7 - 10 (%)</b>	64,7	-	24,7
<p>Sämtliche Angaben zu TNM (bis auf a) und Gleason-Score sind Hochrechnungen auf Basis der kodierten Daten, die davon ausgehen, dass die Verteilung der kodierten Tumorcharakteristika auf die nicht kodierten übertragbar ist, wie beispielsweise Tx und Nx.</p> <p>a: Diese Angaben zu N1 und M1 sind wahrscheinlich Unterschätzungen und dementsprechend N0 und M0 Überschätzungen. Das liegt daran, dass die Angaben zu N1 und M1 in den beiden Publikationen ohne ihr Komplement (N0 und M0) und ohne Angaben zu ihrer „Unbestimmtheit“ (Nx und Mx) dargestellt sind.</p> <p>Quelle: (38, 40, 41)</p>			

In der *UroCloud* sind kleinere Tumore (T1/2) um ca. 10 % über- und größere Tumore der Stadien T3 und T4 entsprechend unterrepräsentiert (Tabelle 3-11). Da die Daten beider Register in der gleichen Größenordnung liegen, dürfte dieser Unterschied kennzeichnend für die *UroCloud* sein.

Der Nodalstatus (N0 bzw. N1) ist in guter Übereinstimmung mit dem Tumorregister München. Die dargestellten Daten für das Tumorregister Münster stellt für N1 eine Unterschätzung unbekannter Größe dar. Das liegt daran, dass in der Publikation des Tumorregisters Münster der Nodalstatus N1 lediglich als 5,9 % der *dokumentierten Fälle* beschrieben ist (40). Abhängig vom Anteil nicht- bzw. mit Nx kodierter Patienten, wird so der N1 Status im Tumorregister Münster unterschätzt. Da zum N0 Status keinerlei Angabe in der Publikation gemacht wird, kann aus der Angabe dokumentierter N1 Fälle der Anteil N0 in diesem Register nicht abgeleitet werden.

Die Größenordnung primär metastasierter Patienten (M1) in den drei Registern erscheint vergleichbar (Tabelle 3-11). Allerdings sind die Angaben der Tumorregister Münster und München, die ausschließlich zu den dokumentierten Fällen von M1 vorliegen, schwer zu interpretieren, da der Anteil nicht- bzw. mit Nx kodierter Patienten unbekannt ist. Da die vorliegenden Angaben damit aber Unterschätzungen darstellen, stehen die vorliegenden Daten nicht grundsätzlich in Widerspruch zu den Daten der *UroCloud*.

Die Patienten in der *UroCloud* haben im Vergleich zu den Patienten im Tumorregister Münster deutlich schlechter differenzierte Tumore mit einem Gleason-Score 7 - 10 (Tabelle 3-11). Aus der Publikation des Tumorregister Münchens kann die Verteilung dieses zentralen Markers zur Risikoklassifikation im Prostatakarzinom nicht abgeleitet werden (41). Damit steht der *UroCloud* lediglich ein Registerdatensatz zum Abgleich gegenüber. Die Größe des Unterschieds zwischen den Daten des Tumorregisters Münster und dem *UroCloud*-Register weist darauf hin, dass in der *UroCloud* Patienten mit einem Gleason-Score 7 - 10, d. h. mit einer schlechteren Prognose, überrepräsentiert sind.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Patientencharakteristika der Patienten im *UroCloud*-Register in guter Übereinstimmung mit den Patientencharakteristika der Patienten in den beiden zu Vergleichszwecken herangezogenen Tumorregistern aus Münster und München sind. Die Tumore der Patienten in der *UroCloud* sind im Vergleich durchschnittlich kleiner, aber schlechter differenziert. Ob sich diese beiden gegenläufigen Prognosefaktoren tatsächlich vollständig nivellieren und welchen Effekt das auf den Verlauf der Erkrankung nimmt, kann aufgrund der Komplexität der tumorbiologischen Zusammenhänge nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund der in der Gesamtschau festzustellenden hohen Übereinstimmung in wesentlichen, als Qualitätsmerkmale herangezogenen, Patientencharakteristika wird hier angenommen, dass die Daten des *UroCloud*-Registers eine solide Datenbasis darstellen, auf deren Grundlage die Zielpopulation im HRM0CRPC zuverlässig abgeleitet werden kann.

**Herleitung der Zielpopulation über die Datenabfrage der UroCloud****M0ADT: ADT-Patienten im Krankheitsstadium M0HSPC**

Nach dem ersten biochemischen Rezidiv (Abschnitt 3.2.1) erhält ein Teil der M0HSPC-Patienten eine medikamentöse oder chirurgische ADT. Nur Patienten in diesem Stadium können, nach einem zweiten biochemischen Rezidiv, in das Stadium der Zielpopulation HRM0CRPC übergehen und wurden in der *UroCloud*-Auswertung als Zwischenschritt erfasst.

**Die Zielpopulation: HRM0CRPC**

Die Zielpopulation, HRM0CRPC, sind nicht metastasierte (M0) Patienten, die unter ADT ein zweites biochemisches Rezidiv entwickeln (kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)) und deren PSA-Verdoppelungszeit bei  $\leq 10$  Monaten liegt (Abschnitt 3.2.1).

Der Status „kastrationsresistent“ wurde für die *UroCloud*-Auswertung über zwei Pfade ermittelt:

- Es erfolgte die explizite Dokumentation „kastrationsresistent“ in der *UroCloud*.
- Ein PSA-Anstieg bei zwei oder drei aufeinanderfolgenden Messungen unter Hormontherapie.

Drei PSA-Messungen wurden herangezogen, sofern diese innerhalb von sechs Monaten erfolgten; zwei PSA-Messungen wurden herangezogen, sofern es in den sechs Monaten nur zwei Messungen gab. Die PSA-Messungen mussten außerdem mindestens eine Woche auseinanderliegen. Die PSADT wurde entsprechend zwischen der ersten und letzten PSA-Messung berechnet. Wenn vor dem Datum des PSA-Anstiegs ein Testosteronlevel dokumentiert wurde, dann wurde dieser entsprechend auf 0,5 ng/ml geprüft.

Bei der Erhebung der Daten aus der *UroCloud* werden M0CRPC-Patienten anhand der verfügbaren PSADT-Zeitangaben in ein hohes (PSADT bei  $\leq 10$  Monaten), ein niedriges oder ein unbekanntes (aufgrund unzureichender PSA-Werterfassung) Risiko eingeteilt. Anhand der Tabelle 3-12 wird ersichtlich, dass 27,65 % der erfassten M0CRPC-Patienten aus der *UroCloud* ein unbekanntes Risiko aufweisen.

Tabelle 3-12: Risikoverteilung der M0CRPC Patienten anhand der PSADT in der *UroCloud*

Risiko	n	n (%)	n mit bekanntem Risiko (%)
Hochrisiko <sup>a</sup>	214	59,78	82,63
Niedrigrisiko <sup>b</sup>	45	12,57	17,37
unbekannt <sup>c</sup>	99	27,65	-
gesamt	358	100,00	100,00

a: M0CRPC Patienten mit PSADT  $\leq 10$  Monaten.  
b: M0CRPC Patienten ohne PSADT  $\leq 10$  Monaten.  
c: M0CRPC Patienten, bei denen die PSADT nicht bestimmt werden kann.  
Quelle: (38)

Es ist davon auszugehen, dass sich unter den aufgeführten M0CRPC-Patienten mit unbekanntem Risiko auch Patienten befinden, welche ein hohes Risiko aufweisen, sodass bei dem angegebenen Anteil an Hochrisikopatienten von 59,78 % eine Unterschätzung vorliegt. Zudem gibt es keinen Grund anzunehmen, dass die wahre Risikoverteilung bei Patienten mit unbekanntem Risiko von der Risikoverteilung bei Patienten mit bekanntem Risiko (82,63 % Hochrisiko zu 17,37 % Niedrigrisiko) abweicht. Um dieser potenziellen Unterschätzung der HRM0CRPC-Patienten entgegenzuwirken, wird daher ein Anteil von 82,63 % HRM0CRPC-Patienten herangezogen anstatt der im *UroCloud*-Bericht berücksichtigten 59,78 %. Hierfür wird ein Korrekturfaktor auf die HRM0CRPC-Patientenzahlen der *UroCloud* angewandt. Dieser entspricht dem Quotienten aus dem Hochrisikoanteil von M0CRPC-Patienten mit bekanntem Risiko (Zähler =  $214/(214+45) = 82,63\%$ ) durch den Hochrisikoanteil aller erfasster M0CRPC-Patienten (Nenner =  $214/(214+45+99) = 59,78\%$ ) und beträgt somit  $82,63\%/59,78\% = 1,38$  (abgerundet auf zwei Nachkommastellen). Wird dieser Korrekturfaktor auf die aus der *UroCloud* erhobenen Daten angewendet, ergeben sich höhere anzunehmende Werte für die Inzidenz des HRM0CRPC (Tabelle 3-12).

Aus der Datenbankabfrage der *UroCloud* lässt sich die Inzidenz dieser Patienten im Verhältnis zur Inzidenz der Patienten darstellen, die pro Jahr in der *UroCloud* neu hinzukommen, d.h. primär an einem Prostatakarzinom erkranken.

Tabelle 3-13: HRM0CRPC-Patienten im Verhältnis inzidenter Prostatakarzinompatienten in der *UroCloud*

Jahr	Inzidenz HRM0CRPC	korrigierte <sup>a</sup> Inzidenz HRM0CRPC	Inzidenz Prostatakarzinom gesamt	HRM0CRPC <sup>c</sup> (%)
2010	17	23,50	1.463	1,61
2011	20	27,64	1.636	1,69
2012	18	24,88	2.013	1,24
2013	28	38,70	1.679	2,31
2014	17	23,50	1.665	1,41
2015	13	17,97	1.612	1,11
2016	22	30,41	1.771	1,72
2017	20	27,64	1.720	1,61
Mittelwert <sup>b</sup> 2010-2017	19,38	26,79	1.695	1,58

a: Inzidenz HRM0CRPC multipliziert mit Korrekturfaktor 1,38. Der Korrekturfaktor berücksichtigt die bekannte Risikoverteilung bei Patienten mit unbekanntem Risiko.  
b: Mittelwert auf Basis der Angaben in den Spalten errechnet.  
c: Anteil auf Basis der korrigierten Inzidenzen des HRM0CRPC geteilt durch die Gesamtinzidenz des Prostatakarzinoms.  
Quelle: (38)

In der Tabelle 3-13 wird ersichtlich, dass im Zeitraum von 2010 bis 2017 pro Jahr durchschnittlich 1.695 Patienten zu Beginn einer Prostataerkrankung in der *UroCloud* registriert worden sind. Davon sind durchschnittlich 27 Patienten pro Jahr an einem HRM0CRPC erkrankt. In diesem Zeitraum sind dementsprechend im Mittel 1,58 % der erfassten Prostatakarzinompatienten an einem HRM0CRPC erkrankt (Tabelle 3-13). Anhand der Jahresinzidenz von 61.139 Prostatakarzinompatienten auf die BRD hochgerechnet (Tabelle 3-7), ergibt das **966** (1,58 % von 61.139) **HRM0CRPC Patienten** im Jahr 2018.

Dieser Wert ist mit Unsicherheit behaftet, da ein großer Teil der Patienten aus der *UroCloud* nicht vollständig dokumentiert worden ist (Tabelle 3-14). Daher markieren die 966 Patienten die Untergrenze der HRM0CRPC-Patienten in Deutschland. Der Teil der Patienten, bei denen mehr als zwei Jahre seit der letzten Dokumentation vergangen, wird in der *UroCloud*-Auswertung als „zensiert“ geführt (Tabelle 3-14). Bei diesen Patienten ist nicht auszuschließen, dass im nicht dokumentierten Zeitraum das HRM0CRPC-Stadium erreicht worden ist.

Tabelle 3-14: Vollständigkeit der erhobenen Daten aus der *UroCloud*

Vollständigkeit	n	n (%)
unzensiert <sup>a</sup>	7.507	43,19
zensiert <sup>b</sup>	9.875	56,81
gesamt	17.382	100,00

a: Patienten mit Dokumentation innerhalb der letzten zwei Jahre bzw. verstorbene Patienten.  
b: Patienten ohne Dokumentation innerhalb der letzten zwei Jahre.  
Quelle: (38)

Bei der Interpretation, der aus der *UroCloud* bestimmten Patientenzahl, ist zusätzlich zu beachten, dass vor dem Jahr 2010 deutlich weniger Patienten in der *UroCloud* rekrutiert wurden als in dem hier zur Ableitung der Zielpopulation dargestellten 8-Jahres Zeitraum. So sind 2012, im Jahr mit der stärksten Rekrutierung (Tabelle 3-13), beinahe so viele Patienten mit einem Prostatakarzinom rekrutiert worden wie in den fünf Jahren von 2005 bis 2009 zusammen. Da die Progression der Erkrankung von der Diagnose bis zum HRM0CRPC im Median innerhalb von 4 Jahren erfolgt, das 90 %-Perzentil aber erst nach 8 - 10 Jahren erreicht ist (38), ist davon auszugehen, dass aufgrund der schwächeren Rekrutierung in der Aufbauphase des *UroCloud*-Registers der Anteil langsamer Krankheitsverläufe in der *UroCloud* unterschätzt wird. Dazu kommt, dass die geburtenstarken Jahrgänge der 1960er Jahre zusehends in das Alter gelangen, in dem das Risiko eines Prostatakarzinoms erhöht ist (60 - 79 Jahre; Tabelle 3-5) und damit absolut mehr Männer unter Risiko stehen, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Damit ist weiterhin davon auszugehen, dass die im vorletzten Absatz errechnete Patientenzahl das untere Ende der Zielpopulation aufzeigt.

Um die Unsicherheiten aus der Erhebung der *UroCloud* weitergehend zu adressieren, wird zusätzlich zu diesem inzidenzbasierten Ansatz ein prävalenzbasierter Ansatz in die Betrachtung miteinbezogen. Bevor die Prävalenz der Zielpopulation aus der Gesamtprävalenz der Prostatakarzinome hergeleitet wird, wird die oben berechnete Inzidenz näherungsweise in eine (Punkt-) Prävalenz umgerechnet, um die beiden Ergebnisse vergleichen zu können. Hierzu wird folgende Faustformel herangezogen:

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times \text{Krankheitsdauer}$$

Die Krankheitsdauer des HRM0CRPC leitet sich aus den beiden jüngsten Studien in dieser Indikation her. In der in diesem Dossier zugrundeliegenden SPARTAN-Studie wurde ein medianes Metastasen-freies Überleben (MFS) von 16,2 Monaten für den Kontrollarm und 40,5 Monaten für den Apalutamid-Arm berichtet (25). In der PROSPER-Studie wurde ein medianes MFS von 14,7 Monaten im Kontrollarm und 36,6 Monaten im Enzalutamid-Arm berichtet (42). Da Apalutamid und Enzalutamid erst seit kurzem in Deutschland für diese Indikation zugelassen sind (Zulassung der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) für Apalutamid im HRM0CRPC: Januar 2019; EMA-Zulassung für Enzalutamid im HRM0CRPC: Oktober 2018), ist davon auszugehen, dass sich das tatsächliche derzeitige mediane MFS noch an den Kontrollarmen orientiert. Für die Krankheitsdauer wird daher der Mittelwert der medianen MFS-Werte der Kontrollarme gebildet; dieser beträgt 15,45 Monate. Dies entspricht etwa 1,29 Jahren (15,45/12). Damit ergibt sich folgende Prävalenz:

$$\begin{aligned} & 966 \text{ (1 Jahresinzidenz des HRM0CRPC)} \times 1,29 \text{ (Krankheitsdauer in Jahren)} \\ & = 1.246 \text{ (Punktprävalenz HRM0CRPC)} \end{aligned}$$

### ***Prävalenzbasierter Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation***

Ein prävalenzbasierter Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation fand bereits im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Enzalutamid in der hier betroffenen Zielpopulation Anwendung. Dieser Ansatz kam zu einem Ergebnis von 1.128 (Spanne: 913 - 1.342) HRM0CRPC-Patienten in Deutschland (43). Auch dieses Ergebnis stellt vermutlich eine Unterschätzung der Population dar (44).

### ***Prävalenz des Prostatakarzinoms***

Die Ausgangsbasis ist die Prävalenz des Prostatakarzinoms. Im Dossier von Enzalutamid wurde hierfür auf die 5-Jahresprävalenz vom RKI zurückgegriffen. Dadurch werden Prostatakarzinompatienten, die vor diesen fünf Jahren erstmals mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert wurden und bis zum Stichtag der Erhebung überleben, vernachlässigt. Um dieser Vernachlässigung entgegen zu wirken, wird für die weiteren Berechnungen die 10-Jahresprävalenz des RKI als beste verfügbare Prävalenz berücksichtigt. Dabei ist zu anmerken, dass diese noch immer eine Unterschätzung der prävalenten Prostatakarzinompatienten darstellt, da vom RKI eine 10-Jahresüberlebensrate von 58 % für 2015 - 2016 angegeben wird. Daher werden einige Patienten, die vor über zehn Jahren inzident geworden sind und bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch leben, auch in der 10-Jahresprävalenz nicht abgebildet. Eine längere Periode als 10 Jahre stellt das RKI für die Prävalenz allerdings nicht zur Verfügung.

Das RKI berichtet für 2016 eine 10-Jahresinzidenz von 496.224 Prostatakarzinompatienten. Es wird für die weiteren Berechnungen der Mittelwert der Jahre 2011 - 2016 herangezogen mit einer 10-Jahresprävalenz von **504.359 Prostatakarzinompatienten** in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.3).

#### ***Anteil prävalenter CRPC-Patienten***

Von der Gesamtheit aller Prostatakarzinome soll auf den Anteil an kastrationsresistenten Patienten (CRPC) heruntergerechnet werden. Im Enzalutamid-Dossier wird hierbei auf die Publikation von Morgan et al. Bezug genommen (45). Diese zieht Daten des The Health Improvement Network (THIN) aus Großbritannien heran, welches zwischen 2003 und 2007 Patienten mit Prostatakarzinom erfasst. Aus der Publikation lassen sich keine Angaben zum Beobachtungszeitraum entnehmen. Eine Kastrationsresistenz wurde mittels steigender PSA-Werte unter Hormontherapie festgestellt. In der Studie von Morgan et al. lagen für etwa 80 % der Patienten PSA-Werte vor (46). Für die weiteren Berechnungen wurde im Enzalutamid-Dossier die in dieser Publikation berichtete 5-Jahresinzidenz von 11,2 % gewählt. Dies widerspricht dem prävalenzbasierten Ansatz.

Daher wird im Folgenden für dieses Dossier zu Apalutamid mit dem prävalenten Anteil weiter gerechnet. Dieser liegt laut Morgan et al. mit 1.530 von 10.000 Prostatakarzinomfällen bei 15,3 % (45). Bezogen auf die deutsche gemittelte 10-Jahresinzidenz von 504.359 Prostatakarzinompatienten entspricht das **77.167 Patienten mit CRPC**.

#### ***Anteil prävalenter M0CRPC-Patienten***

Als nächstes wird der Anteil nicht metastasierter CRPC-Patienten ermittelt. Hierzu wird die Publikation von Sternberg et al. herangezogen (47), wie auch im Dossier von Enzalutamid. Diese Daten stammen vom Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme (DSP), bei dem es sich um eine Umfrage handelt, bei der sowohl Ärzte als auch Patienten befragt worden sind. Bei den Teilnehmern handelt es sich u. a. um 75 deutsche Ärzte (41 Urologen und 34 Onkologen), welche Daten von insgesamt 782 Patienten berichten. Bei 85,3 % der CRPC-Patienten (296 von 347) lagen Metastasen vor. Im Umkehrschluss weisen 14,7 % keine Metastasen auf und beschreiben die Population der M0CRPC.

Die Analyse von Sternberg et al. ist dahingehend methodisch limitiert, als dass nur Patienten erfasst wurden, die bei den Ärzten vorstellig waren (47). Patienten, die also seltener zum Arzt gehen, sind eventuell unterschätzt. Es besteht daher die Annahme, dass CRPC-Patienten, unabhängig von der Metastasierung, ähnlich oft zum Arzt gehen. Da M0CRPC-Patienten unter dem Risiko der Metastasierung stehen, ist von einem engen Monitoring auszugehen, da der Übergang in ein fernmetastasiertes Erkrankungsstadium eine unmittelbare therapeutische Konsequenz impliziert. Ebenso verhält es sich bei M1CRPC-Patienten, da auch bei Ihnen eine therapeutische Konsequenz im Falle einer Progression indiziert ist. Werden die 14,7 % von Sternberg et al. auf die oben ermittelten Patientenzahlen für CRPC angewendet, ergibt das **11.344 prävalente M0CRPC-Patienten**.

Im Dossier von Enzalutamid wird zudem auf eine von Astellas in Auftrag gegebene Umfrage von KantarHealth Bezug genommen, bei welcher 10 % der CRPC-Patienten keine Metastasen aufweisen. Diese Quelle wird hier nicht berücksichtigt, da keine Aussagen zur Qualität der Datenerhebung getroffen werden können.

### ***Anteil an Hochrisiko-M0CRPC-Patienten***

Als letzter Schritt wird der Anteil von Hochrisikopatienten unter den M0CRPC-Patienten bestimmt. Wie im Enzalutamid-Dossier ist die Publikation von Saad et al. (48) zielführend. Hierzu wurden Daten der Optum integrated electronic health records and claims database aus den USA von 2007 bis 2017 berücksichtigt. Von 84.479 Prostatakarzinompatienten lagen für 393 Patienten, die keine Metastasen aufwiesen und mit Hormontherapie behandelt wurden, ausreichend Werte für eine Auswertung der PSADT vor. Von diesen wurden 150 Patienten als Hochrisikopatienten eingestuft ( $PSADT \leq 10$  Monate). Dies entspricht einem Anteil von 38,2 %. (48) Demzufolge ergibt sich eine **Prävalenz** von **4.333 HRM0CRPC-Patienten** in Deutschland.

Im Dossier von Enzalutamid wurden auch Patienten in der Auswertung berücksichtigt, für die keine auswertbaren Daten zur Bestimmung einer PSADT vorlagen. Daher wurde im Nutzendossier von Enzalutamid mit einem Hochrisikoanteil von 30 % statt 38,2 % gerechnet.

Tabelle 3-15: Übersicht zur Herleitung der HRM0CRPC-Prävalenz über Literaturquellen

<b>Quelle</b>	<b>Datensatz</b>	<b>Prävalenz/Anteile</b>
RKI (35)	ZfKD-Datenbankabfrage (Deutschland)	Gemittelt aus den 10-Jahresprävalenzen von 2011-2016 sind <b>504.359</b> Prostatakarzinompatienten derzeit prävalent.
Morgan et al. 2010 (45)	<i>The Health Improvement Network (THIN)</i> (Großbritannien)	<b>15,3 %</b> aller prävalenten Prostatakrebspatienten sind kastrationsresistent (CRPC).
Sternberg et al. 2013 (47)	<i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme (DSP)</i> (Internationale Umfrage)	Für Deutschland: 85,3 % aller prävalenten CRPC sind M1CRPC. Im Umkehrschluss sind <b>14,7 %</b> aller CRPC-Patienten M0CRPC.
Saad et al. 2018 (48)	<i>Optum integrated electronic health records and claims database (USA)</i>	<b>38,2 %</b> aller für PSADT auswertbaren M0CRPC-Patienten sind einem hohen Risiko ( $PSADT \leq 10$ Monate) zuzuordnen.
Alle oben genannten	Alle oben genannten	<b>4.333 HRM0CRPC-Patienten</b> in Deutschland.

### ***Zusammenführung der Ansätze zur Bestimmung der Zielpopulation***

Wie zuvor dargestellt, werden über den inzidenzbasierten Ansatz 966 HRM0CRPC-Patienten pro Jahr aus der *UroCloud*-Analyse hergeleitet. Daraus lässt sich eine Prävalenz von 1.246 HRM0CRPC-Patienten ableiten.

Über den prävalenzbasierten Ansatz wird mithilfe mehrerer Quellen eine Prävalenz von 4.333 HRM0CRPC-Patienten bestimmt. Somit ergibt sich für die Prävalenz eine **untere Grenze** von **1.246**, eine **obere Grenze** von **4.333** und einen **Mittelwert** von **2.790 HRM0CRPC-Patienten** in Deutschland. Bezogen auf die **GKV-Population** (87,6 % der Deutschen) entspricht dies **2.444 (1.091 - 3.796) HRM0CPRC-Patienten**.

Alle Rechenschritte zur Ermittlung der Zielpopulation sind in einer Excel-Tabelle nachvollziehbar dargestellt (49).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Apalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	Beträchtlicher Zusatznutzen	2.444 (1.091 - 3.796)

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

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 3.2.6 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der*

*Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*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 (33) sowie auf den Daten von Online-Datenbankabfragen beim ZfKD (35). Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4), wurde eine orientierende Literaturrecherche mit den Suchbegriffen für „prostatic neoplasms“ und „castration resistant“ 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 die Firma DOCXCELLENCE mit einer Datenbankabfrage des *UroCloud*-Registers (32, 38). Zur ergänzenden Herleitung einer Prävalenz der Zielpopulation wurde zudem auf Quellen Bezug genommen, die bereits im Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Enzalutamid in der hier betroffenen Zielpopulation referenziert worden sind (43). Um den Anteil GKV-Patienten für das Jahr 2020 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) zurückgegriffen (36, 37).

### 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. Inzidenz und Mortalität des Prostatakarzinoms. Datenbankabfrage vom 05.03.2020. 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. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2015/2016. Ergebnisse nach ICD-10. 3.0 Übersichten zu den Krebsneuerkrankungs- und Krebssterbefällen. Erscheinungsdatum 16.12.2019 2019* [06.03.2020]. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c00_97_krebs_gesamt.pdf).
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Deutsche Krebsgesellschaft. *Kennzahlenauswertung 2019. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Auditjahr 2018 / Kennzahlenjahr 2017 2019* [04.03.2020]. [https://www.onkoert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/04/mpz\\_jahresbericht-2019-A1\\_190410.pdf](https://www.onkoert.de/wordpress/wp-content/uploads/2019/04/mpz_jahresbericht-2019-A1_190410.pdf).
9. 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>.

10. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. *Treatment options in lymph node-positive prostate cancer*. *Cancer*. 2006;106(12):2531-2539.
11. Food and Drug Administration (FDA). *Issues Concerning Development of Products for Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC)*. FDA Presentation ODAC Meeting September 14, 2011 2011.
12. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. *Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years*. *J Urol*. 2000;164(1):101-105.
13. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *JAMA*. 2005;294(4):433-439.
14. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition*. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3973-3978.
15. Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C. *Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom*. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2010;17(Sonderheft 2):6-11.
16. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy*. *J Urol*. 1989;141(4):873-879.
17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. *Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy*. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):138-148.
18. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. *Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2007;16(4):571-575.
19. Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, et al. *Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial*. *European urology*. 2017;71(4):534-542.
20. Nguyen-Nielsen M, Liede A, Maegbaek ML, Borre M, Harving N, Hernandez RK, et al. *Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy*. *Cancer epidemiology*. 2015;39(4):623-632.
21. Traboulsi SL, Saad F. *Management of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer*. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2018;12(3):366-371.

22. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M, et al. *Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer-A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data*. *European urology focus*. 2019;5(5):788-798.
23. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al. *Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion*. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1952-1964.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Prostate Cancer. Version 4.2019. August 19, 2019* [06.03.2020]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) The NCCN Guidelines are copyrighted by the NCCN. All rights reserved. NCCN Guidelines and illustrations (including algorithms) may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.
25. 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.
26. Smith MR, Cook R, Lee K-A, Nelson JB. *Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer*. *Cancer*. 2011;117(10):2077-2085.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V 2020* [04.03.2020]. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittelrichtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/>.
28. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-1520.
29. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-1512.
30. Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, Mainwaring PN, et al. *Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study*. *Cancer Res*. 2018;78(13 Supplement):2605.
31. 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.

32. DOCXCELLENCE GmbH. *UroCloud Informationen* 2020 [05.03.2020]. <https://www.urocloud.de/>.
33. 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).
34. Hermann S, Kraywinkel K. *Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland*. Der Onkologe. 2019;25(4):294-303.
35. 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\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
36. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 8. Januar 2020* 2020 [06.03.2020]. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
37. BMG. *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019* 2019. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf).
38. DOCXCELLENCE GmbH. *Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Datenbestand: 30.06.2018. Auswertung vom 21.11.2018*. 2018.
39. Robert-Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends 2008* [06.11.2018]. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/v\\_ergangene\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_6.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/v_ergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_6.pdf).
40. Kraywinkel K, Lehnert M, Semjonow A, Hense HW. *Aktuelle Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms*. Der Urologe. 2008;47(7):853-859.
41. Tumorregister München. *Überleben ICD-10 C61: Prostatakarzinom [aktualisiert 22.08.2018]* 2018 [6.11.2018]. [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC61\\_G-ICD-10-C61-Prostatakarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC61_G-ICD-10-C61-Prostatakarzinom-Survival.pdf).
42. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. The New England journal of medicine. 2018;378(26):2465-2474.
43. Astellas Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 3 A. Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Stand:*

- 19.11.2018 2018 [04.03.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2783/2018-11-19\\_Modul3A\\_Enzalutamid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2783/2018-11-19_Modul3A_Enzalutamid.pdf).
44. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 726 Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 26.02.2019 2019 [04.03.2020]. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Enzalutamid\\_D-411.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf).*
45. Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, Cabrera C, Parry D. *Castration-resistant prostate cancer (CRPC): a UK epidemiology study.* Value in Health - VALUE HEALTH. 2010;13.
46. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. *Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database.* Cancer epidemiology. 2012;36(6):e349-e353.
47. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. *Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer.* BMC urology. 2013;13:58-58.
48. Saad F, Mehra M, Small Eric J, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik Boris A, et al. *PD10-04 A POPULATION-BASED STUDY OF THE ASSOCIATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME (PSADT) WITH METASTASIS-FREE SURVIVAL (MFS) AND OVERALL SURVIVAL (OS) IN NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) PATIENTS (PTS).* Journal of Urology. 2018;199(4S):e229-e229.
49. Janssen-Cilag GmbH. *Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz von HRM0CRPC-Patienten in Deutschland.* 2020.

### 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 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-17 bis Tabelle 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	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 1x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>				
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: (1-8)</p>				

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

Die in Tabelle 3-17 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 á 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 (9).

**Goserelin** (Zoladex<sup>®</sup>) wird entweder als 1-Monats-Implantat oder als 3-Monats-Depot-Implantat in Form von Fertigspritzen verabreicht (5). 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 (4) durch Einsprühen in die Nase verabreicht oder als Implantat mit 2- oder 3-Monatsintervallen (6) angewendet. durch Einsprühen in die Nase verabreicht oder als Implantat mit 2- oder 3-Monatsintervallen (6) 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.

**Leuprorelin** (generisch) wird entweder als 1-Monats- (Eligard<sup>®</sup> 7,5 mg, Leupro Sandoz<sup>®</sup> 3,6 mg, Leuprone Hexal<sup>®</sup> 3,6 mg, Lutrate<sup>®</sup> Depot 3,75 mg), 3-Monats- (Eligard<sup>®</sup> 22,5 mg, Trenantone<sup>®</sup> 11,25 mg, Leupro Sandoz<sup>®</sup> 5 mg, Leuprone Hexal<sup>®</sup> 5 mg, Lutrate<sup>®</sup> Depot 22,5 mg, Leuprorelin-ratiopharm 11,25 mg) oder 6-Monats-Depotpräparat (Eligard<sup>®</sup> 45 mg, Sixantone<sup>®</sup> 30 mg) 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 ein Implantat für die dreimonatliche Verwendung mit einer Wirkstoffmenge von 11,25 mg herangezogen (3). Damit ergeben sich vier Behandlungen pro Patient pro Jahr.

**Triptorelin** (generisch) wird entweder als vierwöchentliche Therapie (Decapeptyl<sup>®</sup> 3,75 mg, Pamorelin<sup>®</sup> 3,75 mg), als 3-Monats- (Pamorelin<sup>®</sup> 11,25 mg) oder als 6-Monats- (Pamorelin<sup>®</sup> 22,5 mg) 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 (2).

**Degarelix** (Firmagon<sup>®</sup> 80 mg) wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat subkutan mit einer Wirkstoffmenge von 80 mg verabreicht. Damit ergeben sich zwölf Behandlungen pro Patient pro Jahr (7).

**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 Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code 5-622.x kodiert (10). Seit Änderung der Diagnosis Related Groups (DRG)-Logik M04 im Jahre 2018 wird die subkapsuläre Orchiektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom über die Grundpauschale M04B des G (german)-DRG-Systems durch die Klinik abgerechnet (8). Die mittlere Verweildauer beträgt für diese Grundpauschale 3,8 Tage.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

**Konventionelle Androgendeprivation:** Unter konventioneller 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.

Die Wirkstoffe der medikamentösen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonist) und das Verfahren der subkapsulären Orchiektomie zur chirurgischen Kastration wurden bereits oben erläutert.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Apalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>			
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	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 1x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>			
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht- metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	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 1x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,8
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: (1-8)</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	365	240 mg	87,60 g
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	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>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>				
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	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

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

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

Für die Wirkstoffe der GnRH-Agonisten und des GnRH-Antagonisten wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch 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 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-20: 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® 60 mg, Filmtabletten, 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 Orchiectomie)</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 Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Ratiopharm	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., Ipsen Pharma GmbH	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 Orchiectomie M04B		3.285,71

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>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</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 Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Ratiopharm	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., Ipsen Pharma GmbH	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	521,28 (1,77 <sup>a</sup> ; 30,59 <sup>c</sup> )
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71
a: Apothekenrabatt nach § 130Ab. 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 Quelle: (1-8, 11)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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, ggf. den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauertaxe mit Stand 01.03.2020 (11). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt.

**Apalutamid (Erleada®):** Der Apothekenabgabepreis (AVP) für eine Packung Erleada® 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 (8). Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem OPS-Code 5-622.x kodiert (10).

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 Fachinformation 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	-	-	-
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiectomie)</b>				
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiectomie		-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiectomie)</b>				
Goserelin	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiectomie		-	-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der jeweiligen Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Somit fallen auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
-	-	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-24 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.*

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Apalutamid Erleada® 60 mg Filmtabletten, 112 St., Janssen-Cilag GmbH	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	50.952,96	-	-	50.952,96
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>					
Goserelin Zoladex® 10,8 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	1.912,06	-	-	1.912,06
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	1.939,60	-	-	1.939,60

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro</b>
Leuprorelin Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Ratiopharm		1.283,62	-	-	1.283,62
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH		1.781,48	-	-	1.781,48
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	-	-	2.125,12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71	-	-	3.285,71
<b>Gesamt</b>		52.236,58 - 54.238,66	-	-	52.236,58 - 54.238,66

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>					
Goserelin Zoladex® 10,8 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	1.912,06	-	-	1.912,06
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.939,60	-	-	1.939,60
Leuprorelin Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Ratiopharm		1.283,62	-	-	1.283,62
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH		1.781,48	-	-	1.781,48
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	-	-	2.125,12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.285,71	-	-	3.285,71

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Gesamt</b>		<b>1.283,62 - 3.285,71</b>	-	-	<b>1.283,62 - 3.285,71</b>

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient wird bei Tabletten der Jahresverbrauch tablettengenau berechnet, bei parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln wird der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der wirtschaftlichsten Kombination aus Darreichungsform und Wirkstärke ermittelt. Die Berechnungen erfolgen für alle Arzneimittel auf Ebene des AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

**Apalutamid:** Basierend auf der Packungsgröße Erleada<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 10,8 mg (3-Monats-Implantat, 2 St.) belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 1.912,06 € pro Patient.

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

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

**Triptorelin:** Basierend auf zwei Packungen Pamorelin<sup>®</sup> LA 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.

**Jahrestherapiekosten:** Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zu kombinierenden Arzneimittel mit mehreren alternativen Wirkstoffen zur Auswahl wird als unterer Wert die Summe der Kosten des jeweils günstigsten Präparats des günstigsten Wirkstoffs und als oberer Wert die Kostensumme des günstigsten Präparates des jeweils teuersten Wirkstoffs verwendet.

***Zu bewertendes Arzneimittel:***

So ergibt sich der untere Wert der Gesamtkosten des zu bewertenden Arzneimittels Apalutamid als Summe aus den Jahrestherapiekosten von Apalutamid und Leuprorelin zu 52.236,58 €. Der obere Wert der Spanne für die Jahrestherapiekosten wird durch Addition der Jahrestherapiekosten von Apalutamid und der subkapsulären Orchiektomie ermittelt und beträgt 54.238,66 €.

***Zweckmäßige Vergleichstherapie:***

Konventionelle ADT: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden als unterer Wert der Gesamtkosten die Jahrestherapiekosten von Leuprorelin (1.283,62 €) und als oberer Wert die Kosten der subkapsulären Orchiektomie (3.285,71 €) angegeben.

Die Berechnungen wurden mit vier Nachkommastellen durchgeführt. Zur Übersichtlichkeit wurden die aufgeführten Preise nach dem letzten Rechenschritt auf die zweite Dezimalstelle gerundet. Auf Basis der dargestellten, gerundeten Werte wurden weitere Rechenschritte durchgeführt.

**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.*

Apalutamid ist seit Januar 2019 in Deutschland für HRM0CRPC-Patienten zugelassen. Es wird davon ausgegangen, dass Apalutamid mittlerweile den überwiegenden Versorgungsanteil (>50 %) in dieser Indikation ausmacht. Diese Annahme leitet sich unter anderem aus dem im AMNOG-Prozess zugestandenen Zusatznutzen des Medikaments (12) ab. Derzeit ist Apalutamid das einzige Medikament in dieser Indikation mit einem vom G-BA bestätigten Zusatznutzen. Die übrigen Versorgungsanteile verteilen sich auf den Wettbewerber und die zVT selbst.

*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.*

Eine belastbare Quantifizierung der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu erreichenden Patientenanteile erscheint vor dem Hintergrund der Unsicherheiten hinsichtlich der Zielpopulationsgröße nicht zielführend. 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 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten abgesehen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 vom 01.03.2020 (11) entnommen. Die Auswahl der im Abschnitt 3.3 betrachteten Wirkstoffe erfolgte anhand der deutschen S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom (Version 5.1) (9). Zudem wurden der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2020 (8) und die OPS 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 NV. *Fachinformation Erleada<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten*. Stand: Januar 2020 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Medipha Santé. *Fachinformation Pamorelin<sup>®</sup> LA 22,5 mg*. Stand: Juli 2019 2019 [22.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. 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).
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Fachinformation Profact<sup>®</sup> pro injectione/ Profact<sup>®</sup> nasal*. Stand: Juli 2016 2016 [05.03.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
5. AstraZeneca GmbH. *Fachinformation Zoladex<sup>®</sup> 10,8 mg*. Stand: April 2015 2015 [13.01.2020]. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
6. 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).
7. 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).
8. InEK GmbH. *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).
9. 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>.
10. 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/>.
11. Lauer-Fischer GmbH. *Lauer-Taxe mit Stand 01.03.2020*. 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 1. August 2019 2019* [04.03.2020]. <https://www.g->

[ba.de/downloads/39-261-3907/2019-08-01\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-437\\_BAnz.pdf](https://www.bfberg.de/downloads/39-261-3907/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_BAnz.pdf)

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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).

#### **Anwendungsgebiete**

Erleada® ist indiziert:

- (1) zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.
- (2) 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-Releasing-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 beenden 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 Erleada<sup>®</sup> 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 beobachtet 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 Monitoring 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 Cytochrom P450 (CYP)2C9 metabolisierbaren Antikoagulans (wie Warfarin oder Acenocoumarol) angewendet wird, muss eine zusätzliche Überwachung des International Normalized Ratio (INR)-Wertes 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  $C_{max}$  von Apalutamid um 21 %, während die AUC um 68 % stieg. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die  $C_{max}$  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  $C_{max}$  von Apalutamid um 22 %, während die AUC ähnlich blieb. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die  $C_{max}$  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 potenziellen 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 3-25: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	häufig: Hypothyreose <sup>a</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig: Hypercholesterinämie
	häufig: Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	häufig: Dysgeusie
	gelegentlich: Krampfanfall <sup>b</sup>
Herzerkrankungen	nicht bekannt: QT-Zeitverlängerung
	häufig: ischämische Herzerkrankung <sup>c</sup>
Gefäßerkrankungen	sehr häufig: Hitzewallung, Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	sehr häufig: Diarrhö
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig: Hautausschlag <sup>d</sup>
	häufig: Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig: Fraktur <sup>e</sup> , Arthralgie
	häufig: Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig: Ermüdung
Untersuchungen	sehr häufig: Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	sehr häufig: Sturz
<p>a: einschließlich Hypothyreose, Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht, Thyroxin erniedrigt, Autoimmunthyreoiditis, freies Thyroxin erniedrigt, Triiodthyronin erniedrigt</p> <p>b: einschließlich Zungenbiss</p> <p>c: Beinhaltet Angina pectoris, instabile Angina, Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, Koronararterienverschluss, Koronararterienstenose, akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose der Koronararterie, abnormer kardialer Stresstest, erhöhtes Troponin, Myokardischämie</p> <p>d: siehe unter Hautausschlag in „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“</p> <p>e: 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, Fibulafaktur, Steißbeinfraktur, Beckenfraktur, Radiusfraktur, Fraktur des Brustbeins, Belastungsfraktur, traumatische Fraktur, Fraktur eines Halswirbels, Oberschenkelhalsfraktur, Tibiafraktur. Siehe unten.</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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). 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 Erleada<sup>®</sup> 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® 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 (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR 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:

Tabelle 3-26: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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 kastrationsresistenten 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 Mitgliedstaaten 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 (2) 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 Minimisation Measures and Pharmacovigilance Activities“). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter und fehlender Risiken. Soweit diese als ausreichend beschrieben in den produktspezifischen Informationstexten erachtet sind und somit unter die Kategorie „Routine risikominimierende Maßnahmen“ fallen, sind diese nicht Gegenstand weiterer Spezifizierung.

Tabelle 3-27: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Krampfanfälle	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/Information in Abschnitt 4.4, 4.7 und 4.8 der Produktinformation Verschreibungsstatus  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: Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine

<b>Risiko</b>	<b>Risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Sturz	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Produktinformation Verschreibungsstatus  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:  Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
Nicht pathologische Frakturen	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Produktinformation Verschreibungsstatus  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:  Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: keine
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 Produktinformation Verschreibungsstatus  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.  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Phase 1 PK Studie
Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter kardiovaskulärer	Routine risikominimierende Maßnahmen: Detaillierte Beschreibung/Information in Abschnitt 4.4 der Produktinformation Verschreibungsstatus	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben:

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Erkrankung	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Machbarkeitsbeurteilung für eine prospektive Beobachtungssicherheitsstudie
Karzinogenes Potential	Routine risikominimierende Maßnahmen: Verschreibungsstatus  Weitere risikominimierende Maßnahmen: Keine	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben.  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Präklinische Studie: TOX11338 Präklinische Studie: TOX13540

Die oben genannten Risiken werden Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR. Als Präventionsmaßnahmen sind diese Risiken ebenfalls in der Gebrauchsinformation beschrieben.

*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 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 3.4 wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation (1), des EPAR (3) sowie des European Union Risk Management Plans (2) 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 NV. *Fachinformation Erleada<sup>®</sup> 60 mg Filmtabletten*. Stand: Januar 2020 2020. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP). ERLEADA (Apalutamide). Version 2.3. Sign-off Date: 18 December 2019*. 2019.
3. European Medicines Agency (EMA). *EPAR Product information. EMEA/H/C/004452 - II/0001. Last updated 18/02/2020 2020 [06.03.2020]*. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf).

### 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 3-11 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 3-11 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 3-28: 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, da die Fachinformation von Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>) keine zwingend erforderlichen Leistungen zu seiner Anwendung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich machen.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 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.