Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (NUBEQA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Männer mit
nicht-metastasiertem kastrationsresistentem
Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für
die Entwicklung von Metastasen aufweisen*

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

Stand: 01.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
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	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	50
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	52
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	53
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	55
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	64
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	65
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation für Tumore	14
Tabelle 3-2: Übersicht zu Graduierungsgruppen auf Basis des Gleason-Systems	16
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 8. Edition.....	17
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C61 (Männer).....	24
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms ICD-10 C61, Deutschland, 2007 bis 2016	25
Tabelle 3-6: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C61, Datenbasis 2016...	26
Tabelle 3-7: Projektion epidemiologischer Kennzahlen des Prostatakarzinoms, Deutschland 2017 bis 2026	26
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Anteil an nmCRPC-Patienten in der GKV-Bevölkerung gemäß aktueller Beschlussfassungen des G-BA	28
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	29
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	46
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	47
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	48
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen, die in der ARAMIS Studie berichtet wurden	60
Tabelle 3-20: Übersicht der Sicherheitsprobleme	66
Tabelle 3-21: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	68
Tabelle 3-22: Tabellarische Darstellung wichtiger Risiken und fehlender Informationen sowie aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung	69

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 74

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARAMIS	Androgen Receptor inhibiting Agent for Metastatic-free Survival
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BKRG	Bundeskrebsregisterdatengesetz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
dl	Deziliter
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Conference on Harmonisation
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
l	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MAH	Marketing Authorisation Holder
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFS	Metastasis Free Survival (metastasenfreies Überleben)
mg	Milligramm
Mio.	Million
ml	Milliliter
NA	Not Available (nicht verfügbar)
ng	Nanogramm
nmCRPC	Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
nmol	Nanomol
NYHA	New York Heart Association
OATP1B1	Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PAES	Post authorisation efficacy study
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P-gp	P-Glycoprotein
PKV	Private Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	Prostate-Specific Antigen Doubling Time (prostata-spezifische Antigen-Verdopplungszeit)
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSUR	Periodic Safety Update Report
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
ULN	Upper Limit of Normal
vdek	Verband der Ersatzkrankenkassen
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
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.

Gemäß Anwendungsgebiet wird „*NUBEQA [...] angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen*“ [Bayer AG 2020a].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von Darolutamid (NUBEQA®) zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (*non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko im zu bewertenden Anwendungsgebiet ist gemäß Beratungsgespräch mit dem G-BA das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]. Die Beibehaltung der konventionellen ADT erfolgt zur Aufrechterhaltung eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau, definiert als Serum-Testosteronlevel <50 ng/dl.

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

Als ZVT im gleichen Anwendungsgebiet wurde in den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2019 zu Enzalutamid und Apalutamid gemäß Beschlüssen des G-BA ebenso das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT festgelegt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b].

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).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zur ZVT hat zwischen der Firma Orion Pharma GmbH, die Darolutamid gemeinsam mit der Bayer AG entwickelt hat [Bayer AG 2020b], und dem G-BA am 31.10.2013 stattgefunden (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-086) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]. In diesem Gespräch wurde seitens des G-BA zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko „[...] das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation [...]“ als ZVT benannt.

Die Bayer Vital GmbH (im Folgenden kurz BAYER) folgt damit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber der ZVT „*abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation*“ dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 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.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation von Darolutamid [Bayer AG 2020a]. Die ZVT wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs entnommen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013].

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. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2020. 2020a. <https://www.fachinfo.de/> (aufgerufen am 07.04.2020).
2. Bayer AG. Investor News: Darolutamid erhält EU-Zulassungsempfehlung zur Behandlung von Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und hohem Metastasierungsrisiko; Leverkusen, 31. Januar 2020. 2020b.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-086; Beratungsgespräch vom 31. Oktober 2013 der Firma Orion Pharma GmbH zum Wirkstoff Darolutamid. Berlin. 2013.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019. 2019a.
5. 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. 2019b.

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 Prostatakarzinom (maligner Prostatatumor) ist eine Krebserkrankung des Mannes, bei der eine bösartige Geschwulst in der Vorsteherdrüse (Prostata) entsteht [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Robert Koch-Institut (RKI) 2010]. Die Prostata ist ein etwa walnussgroßes Organ, das aus 40 Teildrüsen besteht und die von einer Kapsel aus Bindegewebe umgeben ist. Die Prostata umschließt unterhalb der Harnblase die Harnröhre [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Kraywinkel 2006]. Bei zirka zwei Drittel der Patienten mit Prostatakarzinom bilden sich die Krebszellen in der äußeren Zone des Prostatadrüsenorgans [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Deutsche Krebshilfe 2016, Kraywinkel 2006]. Ein Karzinom in diesem Bereich kann ab einer gewissen Größe bei einer rektalen Untersuchung (mit dem Finger vom Enddarm aus) ertastet werden [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Robert Koch-Institut (RKI) 2010]. In der Klassifikation nach ICD-10, der Klassifikation zur Einordnung von Diagnosen, wird das Prostatakarzinom unter bösartigen Neubildungen der männlichen Genitalorgane aufgeführt (ICD-10 C61: Prostata) [Robert Koch-Institut (RKI) 2007].

Entstehung und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, sind nach wie vor wenig bekannt. Übereinstimmend wird in der Literatur das steigende Alter als Hauptrisikofaktor genannt [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Deutsche Krebshilfe 2016, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2016, Leitlinienprogramm Onkologie 2019]. Während vor Jahren zudem angenommen wurde, dass das männliche Geschlechtshormon Testosteron zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führen könnte, so wird diese Ansicht heutzutage derart nicht mehr vertreten [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Deutsche Krebshilfe 2016, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2016]. Bestätigt ist jedoch, dass Testosteron eine Rolle beim Wachstum des Prostatakarzinoms spielt. Deswegen wird beim Prostatakarzinom von einem androgenabhängig wachsenden Tumor mit entsprechenden Hormon-Behandlungsmöglichkeiten gesprochen [Deutsche Krebshilfe 2016, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2016, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2018].

Bei einem gewissen Anteil der Betroffenen sind außerdem familiäre Faktoren beteiligt, die das Auftreten der Erkrankung begünstigen. So ist ein Zusammenhang zwischen positiver Familienanamnese und dem Risiko, ein Prostatakarzinom zu entwickeln, hinreichend belegt [Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Demnach steigt das relative Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wenn ein naher Verwandter oder mehrere Familienmitglieder von der Krankheit betroffen sind [Leitlinienprogramm Onkologie 2019]. Zusätzlich erhöht sich das Risiko, wenn ein Prostatakarzinom bei Familienmitgliedern jüngerer Alters diagnostiziert wurde [Leitlinienprogramm Onkologie 2019].

Ferner werden chronische Entzündungen der Prostata und sexuell übertragbare Erkrankungen als mögliche Faktoren für die Erhöhung des Prostatakrebsrisikos diskutiert [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Zu lebensstil-, ernährungs- oder umweltbedingten Risikofaktoren gibt es bislang nur wenig gesicherte Erkenntnisse. Generell könnten ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung das Risiko für ein Prostatakarzinom verringern [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Zu einer Reduzierung des individuellen Risikos soll zudem die regelmäßige Einnahme von Phytoöstrogenen (insbesondere Soja) und einer lycopenenreichen Kost (in Tomaten enthalten) beitragen [Leitlinienprogramm Onkologie 2019].

Verlauf und Prognose

Da sich der Tumor zunächst entfernt von der Harnröhre befindet, bleibt er oft lange Zeit unbemerkt. Meist erfolgt die Diagnose erst dann, wenn der Tumor bereits eine gewisse Größe angenommen hat und so zu einer Einengung der Harnröhre mit den entsprechenden Störungen bei der Blasenentleerung führt [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014].

Beschwerden bei der Blasenentleerung, wie sie bei Männern in höherem Alter häufiger vorkommen, werden meistens durch eine gutartige Vergrößerung der Prostata und eher selten durch ein Prostatakarzinom verursacht [Kraywinkel 2006]. Typische Symptome sind im frühen Stadium häufig nicht präsent, dennoch können folgende Symptome auf ein Prostatakarzinom hinweisen [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014]:

- vermehrter Harndrang, insbesondere nachts,
- Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung bis zur Unfähigkeit zu urinieren,
- schwacher oder unterbrochener Harnfluss,
- Restharn in der Blase nach der Blasenentleerung.

Im fortgeschrittenen Stadium stellen sich zusätzlich zu den oben genannten möglichen Symptomen folgende Beschwerden ein [Deutsche Krebshilfe 2016, Kraywinkel 2006]:

- Schmerzen in der Prostata,
- Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit,
- schmerzhafte oder verminderte Ejakulation,
- geringere Erektion als früher oder Impotenz,
- Beschwerden beim Stuhlgang,

- starke Schmerzen im unteren Rückenbereich, im Becken, in den Hüften oder den Oberschenkeln, die durch Knochenmetastasen verursacht werden.

Das Prostatakarzinom kann in seinen Verlaufsformen sehr unterschiedlich sein. Manche bösartigen Veränderungen der Prostata wachsen so langsam oder schließlich überhaupt nicht mehr, dass sie zu Lebzeiten des Patienten keinerlei Beschwerden verursachen. Andere Tumore wachsen langsam, neigen jedoch dazu, sich mit der Zeit über ihre eigene begrenzende Kapsel hinaus entlang der Nervenfasern in Lymphbahnen und -knoten sowie in die Knochen auszubreiten. Darüber hinaus können auch Verläufe mit sehr aggressivem Wachstum und rascher Ausbreitung des Tumors beobachtet werden, die innerhalb weniger Jahre zum Tod des Patienten führen [Kraywinkel 2006].

Für das Prostatakarzinom ist – wie bei anderen Tumorerkrankungen – eine Stadieneinteilung nach dem international gültigen TNM-System empfohlen [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Leitlinienprogramm Onkologie 2019, O'Sullivan 2017, Wittekind 2017]. Neben der Beschreibung (Klassifikation) der Größe und Ausbreitung der Tumore, gibt diese zudem sowohl Aufschluss über die Prognose des Patienten als auch über die Möglichkeiten einer Behandlung. Die Einteilung nach Stadien erfolgt dabei nach den folgenden drei Gesichtspunkten: Tiefeninfiltration bzw. Größe/Ausdehnung des Ursprungstumors bzw. Primärtumor (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Die folgende Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die TNM-Stadieneinteilung für Tumore.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation für Tumore

T - Größe und Ausdehnung des Primärtumors	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („ <i>incidental carcinoma</i> “) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („ <i>incidental carcinoma</i> “) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA-Wert)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata ^a
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel ^b
T3a	Extraprostatische Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert.

N - Beteiligung regionärer Lymphknoten^c	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M - Fernmetastasen^d	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)
<p>a: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.</p> <p>b: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.</p> <p>c: Eine Metastase, die nicht größer als 0,2 cm ist, kann mit pN1mi verschlüsselt werden.</p> <p>d: Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden (pM1c).</p> <p>PSA: Prostataspezifisches Antigen</p> <p>Quelle: [Wittekind 2017]</p>	

Beim PSA handelt es sich um ein Enzym, das auch bei gesunden Männern in den Drüsen der Prostata produziert wird. Ist der PSA-Wert erhöht, deutet dies auf eine Gewebeveränderung hin. Bei Patienten mit Prostatakarzinom kann mittels der Erhöhung bzw. Verringerung des PSA-Werts eine Progression bzw. das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie festgestellt werden.

Eine weitere Möglichkeit für die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist das System der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) [Wittekind 2017]. Im Vergleich zum TNM-System berücksichtigt dieses System auch den prostataspezifischen Antigen-Wert (PSA-Wert) sowie den Gleason-Score (Gleason-Klassifizierung) des Patienten.

Der Gleason-Score ist ein weltweit etabliertes Gradierungssystem zur Beurteilung der Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms [Schlomm 2016]. Für die Ermittlung des Gleason-Scores erfolgt die numerische Beurteilung des Entdifferenzierungsgrades zweier Zellmuster separat auf einer Skala von fünf Wachstumsmustern. Das primäre Zellmuster ist das im Tumor am häufigsten vorkommende Zellmuster. Beim sekundären Zellmuster wird unterschieden zwischen Stanzbiopsien und anderen Präparaten: Bei der Stanzbiopsie ist das sekundäre Zellmuster der schlimmste Gleason-Grad, bei Prostatektomien und transurethralen Resektaten ist das sekundäre Muster das zweithäufigste Zellmuster. Liegen zusätzlich kleine Anteile eines dritten Gleason-Musters vor, so wird ein sogenannter tertiärer Gleason-Grad vergeben. Kommt nur ein Gleason-Muster im Präparat vor, wird dieser zweimal gezählt [Schlomm 2016]. Anschließend werden die Werte der Zellmuster addiert, sodass im Gleason-Score dann die Summe und die Einzelwertungen angegeben werden. So können sich beim Gleason-Score Werte zwischen 2 und 10 ergeben, wobei höhere Werte auf eine geringere Differenzierung der

Zellen des Tumors hinweisen [Kraywinkel 2006, Mottet 2020]. Für eine verbesserte Risikostratifizierung des Tumors (z. B. deutliche Unterscheidung 4+5 oder 5+4) wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz von Uropathologen ein neues Graduierungssystem vorgeschlagen und diskutiert, das von der Mehrheit der Teilnehmer unterstützt wurde [Epstein 2016, Moch 2016]. Es basiert auf dem Gleason-System und unterscheidet fünf Graduierungsgruppen (Tabelle 3-2)

Tabelle 3-2: Übersicht zu Graduierungsgruppen auf Basis des Gleason-Systems

Graduierungsgruppe	Gleason-Score	Gleason-Muster	Beschreibung
1	6	3+3	Nur scharf begrenzte, gut ausgebildete Drüsen
2	7	3+4	Vorwiegend gut ausgebildete Drüsen mit kleinerem Anteil schlecht ausgebildeter/fusionierender/kribriformer Drüsen
3	7	4+3	Vorwiegend schlecht ausgebildete/fusionierende/kribri-forme Drüsen mit kleinerem Anteil gut ausgebildeter Drüsen
4	8	4+4, 3+5, 5+3	Nur schlecht ausgebildete/fusionierende/kribri-forme Drüsen oder Vorwiegend gut ausgebildete Drüsen und geringerer Anteil fehlender Drüsen oder Vorwiegend fehlende Drüsen und geringerer Anteil gut ausgebildeter Drüsen
5	9-10	4+5, 5+4, 5+5	Fehlende Drüsenausbildung (oder mit Nekrose) mit oder ohne schlecht ausgebildete/fusionierende/kribri-forme Drüsen
Quellen: [Epstein 2016, Moch 2016, Wittekind 2017]			

Die Stadieneinteilung nach UICC ist Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 8. Edition

UICC-Stadium	Primärtumor	Regionäre Lymphknoten	Fernmetastasen	PSA-Wert	Gleason-Score
Stadium I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
Stadium II A	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 und PSA <20	Gleason ≤6
	T2a, b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
Stadium II B	T2c	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Jeder Gleason-Score
	T1-2	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Gleason ≥8
Stadium III	T3a, b	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	T4	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
Stadium IV	Jedes T	N1	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
Quellen: [Epstein 2016, Moch 2016, Wittekind 2017]					

In den UICC-Stadien I und II weisen Patienten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80-90% auf. Ähnliche Überlebensraten, ca. 85% nach 10 Jahren, zeigen auch Patienten, bei denen der Prostatakrebs erst im Stadium III diagnostiziert wurde. Bei nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung ohne Fernmetastasierung beträgt das relative 10-Jahres-Überleben noch 48% (73% nach 5 Jahren), während bei Nachweis von Fernmetastasen das relative 10-Jahres-Überleben nur noch bei 3% (18% nach 5 Jahren) liegt [Kraywinkel 2006]. Gemäß dieser Studie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Prostatakarzinom, Knochenmetasen und symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen weniger als 1% [Norgaard 2010].

Neben dem Stadium eines Prostatakarzinoms ist für die Therapieentscheidung ebenfalls wichtig, ob es sich bei dem Karzinom um ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (*Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC*) handelt oder nicht.

Da die Tumorzellen beim Prostatakrebs hormonabhängig wachsen, erfolgt bei interventionsbedürftigen Prostatakrebspatienten eine Hormonentzugstherapie mit Antiandrogenen, die ein Absenken des Testosteronspiegels auf das sogenannte „Kastrationsniveau“ bewirken. Spricht das Prostatakarzinom nicht mehr auf die Behandlung an und wird progredient – d. h. es wächst trotz Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau – so spricht man von einem CRPC. Die Heilung ist nach Erreichen der Kastrationsresistenz nicht mehr möglich, so dass in diesem Stadium mittel- und langfristig neben einer Verlängerung des Überlebens die Verzögerung des Progresses sowie die Verbesserung der Symptomatik und der Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen [Leitlinienprogramm Onkologie 2019].

In den aktuellen Leitlinien der *European Association of Urology* (EAU) werden für die Diagnose eines CRPC folgende Kriterien genannt [Mottet 2020]:

- Serumkastrationslevel von Testosteron (Testosteron <50 ng/dl oder <1,7 nmol/l) und entweder
 - biochemische Progression:
Drei Anstiege des PSA-Werts in Folge mit mindestens einwöchigem Abstand, die jeweils in einer 50%igen Erhöhung über den ursprünglich gemessenen Tiefstwert resultieren, sowie eine PSA-Konzentration von >2 ng/ml
 - oder
 - radiologische Progression:
Das Auftreten von zwei oder mehr neuen Knochenläsionen beim Knochenscan oder einer Weichteilläsion unter Verwendung der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). Die symptomatische Progression allein ist zur Diagnose eines CRPC nicht ausreichend.

Kommt es ohne klinischen oder radiologischen Anhaltspunkt für eine Metastasierung trotz Testosteron-Kastrationsspiegeln (infolge chirurgischer oder medikamentöser Kastration) zu einem Wiederanstieg des PSA-Wertes, wird das Erkrankungsstadium als nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC) bezeichnet. Während dieses Stadium bei manchen Patienten mehrere Jahre andauern kann, werden sich bei ungefähr einem Drittel der Betroffenen innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten des nmCRPC Knochenmetastasen entwickeln. Viele dieser Patienten weisen Risikofaktoren für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung auf. Gemäß Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sind dabei Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019a]:

- ein kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress,
- ein Gleason-Score ≥ 8 ,
- ein Basis-PSA-Wert >2 ng/ml und
- eine prostataspezifische Antigen-Verdopplungszeit (*Prostate-Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) ≤ 10 Monate [Antonarakis 2012, Pound 1999, Smith 2005].

Patientengruppe, die für eine Behandlung mit Darolutamid in Frage kommt

Darolutamid kann zur Behandlung von Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko zur Bildung von Metastasen eingesetzt werden. Die Patientengruppe bzw. Zielpopulation umfasst Patienten, bei denen es nach vorangegangenen kurativen Therapien zur raschen Progression der Erkrankung kommt.

Eine Progression in das metastasierte Stadium des Prostatakarzinoms geht generell mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher. Die Lebensqualität der Betroffenen wird dabei nicht nur durch die Symptome, die in diesem Stadium der Erkrankung oft durch die Metastasierung ausgelöst werden, sondern zusätzlich auch durch die Nebenwirkungen der

Behandlungen wie z. B. antihormonelle Therapien, Bestrahlungen und systemische zytostatische Chemotherapien beeinträchtigt. Zudem geht die Entwicklung von Fernmetastasen mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einher, da insbesondere Knochenmetastasen durch ein Frakturrisiko und dauerhafte Schmerzen eine signifikante Auswirkung auf die Lebensqualität haben [Tsuzuki 2016] und zudem einer der Hauptgründe für den Prostatakrebsbedingten Tod sind [Smith 2018]. Ziel der Therapie für Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen ist daher, das Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium zu verzögern und somit das Überleben des Patienten ohne zusätzlich einschränkende, therapiebedingte Nebenwirkungen zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten.

Behandlungsoptionen des nmCRPC

Die Therapie des nmCRPC ist palliativ [Leitlinienprogramm Onkologie 2019]. Für die weitere Therapieentscheidung sollte grundsätzlich zwischen Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSADT ≤ 10 Monate; [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019a]) und Prostatakarzinom ohne Hochrisiko für das rasche Fortschreiten der Erkrankung differenziert werden. Liegt ein Prostatakarzinom ohne Hochrisiko vor, so soll dem Patienten gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation zur Aufrechterhaltung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau angeboten werden [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019a, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019b, Leitlinienprogramm Onkologie 2019].

Das Hauptziel der Hormonentzugstherapie (Androgendeprivation) besteht darin, die Bildung bzw. die Wirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron - das bekannteste Androgen - zu hemmen, da Testosteron das Prostatakarzinom zum Wachstum anregt [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014]. Es lassen sich generell die vier konventionellen Therapien Orchiektomie, GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Antiandrogene voneinander unterscheiden, wobei die ersten drei die Testosteronproduktion unterdrücken, während die vierte die Wirkung von Testosteron an den Tumorzellen blockiert [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014]. GnRH-Agonisten und -Antagonisten zählen zur pharmakologischen Gruppe der Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga, auch Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga genannt. Sie ähneln in ihrer Struktur dem Hormon GnRH, welches eine Rolle bei der Übermittlung des Signals zur Testosteronproduktion in den Hoden spielt. Durch ihre hormonähnliche Wirkung lösen GnRH-Analoga eine Art Signalkaskade aus, die durch eine Dauerstimulation und somit negative Rückkopplung in der Hirnanhangsdrüse die Sekretion von Luteinisierendem Hormon (LH) und im Hypothalamus die des Gonadoliberins (auch Gonadotropin-Releasing-Hormon/GnRH genannt) hemmt und so letzten Endes zu einer Blockade der Testosteronproduktion führt. GnRH-Analoga unterdrücken also indirekt die Synthese von Testosteron im Hoden [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Deutsche Krebshilfe 2016]. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Hormonentzugstherapien bei Patienten mit nmCRPC kurz dargestellt:

- *Orchiektomie*

Hierbei wird ein Großteil des hormonaktiven Hodengewebes entfernt, womit eine weitere Produktion von Testosteron unterbunden wird.

- *GnRH-Agonisten: Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin*

Pharmakologisch wird ein Wirkstoff als Agonist bezeichnet, wenn er gebunden an einen Rezeptor die gleiche Wirkung wie der körpereigene Ligand entfaltet. GnRH-Agonisten bewirken wie das natürliche GnRH zunächst eine Freisetzung von Gonadotropinen, später kommt es durch homologe Desensibilisierung zu einer Suppression der Gonadotropinsekretion [Ortmann 1998]. Bei der sogenannten homologen Desensibilisierung wird der Rezeptor, welcher einen Liganden gebunden hat, durch eine G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase phosphoryliert. Diese Phosphorylierung stabilisiert die Bindung am Rezeptor, wodurch die Interaktion mit dem G-Protein verhindert und die Signalweiterleitung unterbrochen wird. GnRH-Agonisten werden daher vor allem eingesetzt, um eine vollständige Unterdrückung der Sekretion der Geschlechtshormone zu erreichen. Eine wichtige Indikation dafür besteht in der Hemmung des hormonabhängigen Wachstums von Tumoren.

- *GnRH-Antagonisten: Degarelix*

GnRH-Antagonisten sind Wirkstoffe, die eine antagonistische Wirkung am GnRH-Rezeptor haben und über diese das Signal zur Testosteronbildung über die Ausschüttung der Gonadotropine luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH) hemmen. Im Unterschied zu den GnRH-Agonisten unterbinden die GnRH-Antagonisten den Signalweg direkt durch eine Blockade der GnRH-Rezeptoren, wodurch es zu einer sofortigen Unterdrückung der Testosteronproduktion kommt [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014, Deutsche Krebshilfe 2016].

- *Antiandrogene (der ersten Generation): Bicalutamid, Flutamid, Cyproteron*

Antiandrogene unterdrücken die Wirkung von Testosteron, indem sie die Testosteronrezeptoren in der Tumorzelle blockieren [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014].

Mögliche Nebenwirkungen aller Hormonentzugstherapien sind Hitzewallungen und Schweißausbrüche, verminderter sexueller Antrieb und Impotenz sowie ein erhöhtes Risiko, an *Diabetes mellitus* und einer Verminderung der Knochendichte zu leiden [Bayerische Krebsgesellschaft e.V. 2014]. Zudem treten bei vielen Patienten depressive Stimmungsveränderungen und Antriebsarmut auf [Deutsche Krebshilfe 2016].

Für die Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen stehen in Deutschland seit Kurzem erstmalig Therapieoptionen zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um die zwei neuartigen nicht-steroidalen Antiandrogene Enzalutamid und Apalutamid [Astellas Pharma Europe B.V. 2020, Janssen-Cilag International NV 2020].

Neuartige Antiandrogene: Apalutamid, Enzalutamid

Um das Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium zu verzögern kann die medikamentöse Therapie von Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC über die Hemmung des Androgenrezeptor-Signalwegs mit Apalutamid oder Enzalutamid erfolgen [Astellas Pharma Europe B.V. 2020, Janssen-Cilag International NV 2020]. Enzalutamid (ATC-Code: L02BB04) ist seit Oktober 2018 als Antiandrogen der neuen Generation für das nmCRPC zugelassen. Seit Januar 2019 steht mit demselben pharmakologischen Wirkprinzip Apalutamid (ATC-Code: L02BB05) für die Behandlung zur Verfügung. Die beiden Wirkstoffe sind bei Hochrisiko-Patienten indiziert, deren erneuter Anstieg des PSA-Werts nach lokaler Therapie mit einer Hormonenzugstherapie behandelt wurde und bei denen die herkömmliche Bildgebung ohne Hinweis auf Metastasen ist. In der Regel werden die beiden Wirkstoffe unter Beibehaltung der Hormonenzugstherapie eingesetzt. Durch die systemische Wirkung dieser Therapien treten jedoch häufig Nebenwirkungen wie Krampfanfälle, Stürze und Frakturen sowie ausgeprägte Fatigue auf.

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.

Der therapeutische Bedarf für „erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“, besteht im Erhalt eines stabilen Erkrankungsstadiums und damit einhergehend in der Verzögerung der Krankheitsprogression in das metastasierte Stadium, der Vermeidung von Nebenwirkungen und Schmerzen sowie der Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health related Quality of Life*, HrQoL) und insbesondere dem verlängerten Überleben der betroffenen Patienten. Ohne geeignete Therapie besteht bei Hochrisikopatienten mit einer PSADT ≤ 10 Monate das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, in dessen Folge sich sowohl die Prognose als auch die HRQoL für die Patienten deutlich verschlechtert.

Bis vor Kurzem existierte in Deutschland keine zugelassene medikamentöse Standardtherapie für diese Patientenpopulation. Vielmehr wurden Patienten in diesem Krankheitsstadium überwiegend einer Androgendeprivationstherapie unterzogen, die gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zwar einen hohen Empfehlungsgrad (A) aufweist, jedoch auf einem niedrigen Evidenzlevel (4) basiert [Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Liede 2016]. Auch die Verhinderung oder Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konnte in früheren Studien nicht oder nur unzureichend erzielt werden [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019b]. Zugelassene Therapieoptionen mit hohem

Evidenzlevel standen erst nach einer Krankheitsprogression, d. h. für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, mCRPC) zur Verfügung, woraus sich weiterhin der ungedeckte therapeutische Bedarf bzw. die Notwendigkeit der Einführung neuer Therapien für die Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC ergab.

Mit Zulassung der beiden neuartigen Antiandrogene Enzalutamid und Apalutamid zur Behandlung des nmCRPC bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko stehen in Deutschland seit Kurzem erstmalig Therapieoptionen zur Behandlung dieser Patientengruppe zur Verfügung. Die beiden Wirkstoffe zeigen eine Wirksamkeit im Hinblick auf die Verlängerung des metastasenfremen Überlebens (*Metastasis Free Survival*, MFS) sowie die Absenkung des PSA-Werts [Loriot 2018]. Jedoch treten durch die systemische Wirkung dieser Therapien und durch die gleichzeitige Gabe von hormonablativen Therapien mit Androgenen Nebenwirkungen auf.

Unter der Behandlung mit Enzalutamid sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Frakturen und Hypertonie [Astellas Pharma Europe B.V.]. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen Stürze, kognitive Störungen und Neutropenie ein [Astellas Pharma Europe B.V.]. Die Behandlung mit Apalutamid führt am häufigsten zu den Nebenwirkungen Ermüdung, Hautausschlag, Gewichtsverlust, Athralgie und Sturz [Janssen-Cilag International NV]. Zu weiteren wichtigen Nebenwirkungen gehören Frakturen und Hypothyreose. Beim indirekten Vergleich der beiden Wirkstoffe im Rahmen eines systematischen Reviews zeigten sich Unterschiede im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE]-Schweregrad ≥ 3): Während unter Apalutamid häufiger schwere Hautausschläge auftraten, kam es unter Enzalutamid häufiger zu Bluthochdruck und schwerer Müdigkeit. Beide Wirkstoffe führten im Vergleich zu Placebo häufiger zu schwerer Hypertonie [Loriot 2018].

Da bei Patienten in der nicht-metastasierten Phase des Prostatakarzinoms in der Regel noch keine krankheitsbedingten Symptome auftreten, ist es über das zentrale Therapieziel der verzögerten Entwicklung von Metastasen hinaus besonders wichtig, Nebenwirkungen zu vermeiden und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Aus diesem Grund sollten die beiden Wirkstoffe Apalutamid und Enzalutamid insbesondere bei Patienten mit einer langen PSADT nur mit Bedacht eingesetzt werden [Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2019].

Der neu zugelassene nicht-steroidale Androgenrezeptor-Antagonist Darolutamid verzögert die Krankheitsprogression sowie die Bildung von Metastasen und verlängert signifikant das Gesamtüberleben von Männern mit nmCRPC gegenüber der konventionellen Androgendeprivationstherapie [Fizazi 2019]; siehe auch Modul 4A des vorliegenden Darolutamid-Dossiers. Darolutamid hat eine einzigartige chemische Struktur und ist gut verträglich. Darolutamid führt zu keiner Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen. Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem (ZNS), wie Benommenheit und kognitive Veränderungen (Gedächtnis-

und Aufmerksamkeitsstörungen, Amnesie) treten nicht häufiger unter Darolutamid auf und haben keine negativen Auswirkungen auf die HRQoL der Patienten [Fizazi 2019, Williams 2020]. Erklären lässt sich dies dadurch, dass Darolutamid aufgrund des deutlichen Strukturunterschieds die Blut-Hirn-Schranke im Vergleich zu anderen Androgenrezeptor-Antagonisten nur in geringem Maße (1,9-3,9%) überwindet, wie im präklinischen Mausmodell gezeigt [Moilanen 2015], und somit schwerwiegende Nebenwirkungen im ZNS nicht häufiger auftreten [Fizazi 2019, Fizazi 2018]. So konnte in einer Phase-I-Studie an gesunden männlichen Probanden gezeigt werden, dass die bereits in präklinischen Modellen nachgewiesene vernachlässigbare Penetration auch auf den Menschen übertragbar ist [Williams 2020]. Nach Einmalgabe von Enzalutamid, Darolutamid oder einem Placebo wurde in dieser Studie bei gesunden Probanden zwischen 18 und 45 Jahren ein signifikant reduzierter zerebraler Blutfluss nach Enzalutamid-Gabe festgestellt, nicht aber nach Darolutamid (oder Placebo-Gabe) [Williams 2020]. Der zerebrale Blutfluss war unter anderem im *Cortex praefrontalis*, der mit kognitiven Funktionen und emotionaler Bewertungsfähigkeit assoziiert ist, nach Enzalutamid-Gabe signifikant reduziert (5,9%, $p < 0.05$) [Williams 2020].

Somit kann mit Darolutamid für erwachsene Männer mit nmCRPC und einem hohen Metastasierungsrisiko eine Therapielücke geschlossen werden. Bei verbesserter Wirksamkeit und einem signifikant verlängertem Gesamtüberleben gegenüber der konventionellen Androgendeprivationstherapie und vergleichbarer Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen Therapieoptionen zeigt Darolutamid ein günstiges Sicherheitsprofil [Fizazi 2019]; siehe auch Modul 4A des vorliegenden Darolutamid-Dossiers.

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.

Für die kontinuierliche flächendeckende Erfassung bevölkerungsbezogener Daten zum Krebsgeschehen wird seit Inkrafttreten des Bundeskrebsregisterdatengesetzes (BKRG) am 18. August 2009 die Datenübermittlung von den epidemiologischen Landeskrebsregistern an das Anfang 2010 beim Robert Koch-Institut (RKI) eingerichtete Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) und umgekehrt geregelt [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2019]. Die aktuellsten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland sind in der Broschüre „Krebs in Deutschland 2015/2016“, 12. Ausgabe 2019 sowie dem neueren Bericht des Robert Koch-Instituts „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ enthalten [Robert Koch-Institut (RKI) 2016, Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Um die für eine Behandlung mit Darolutamid

infrage kommende Patientenpopulation zu quantifizieren, wurde eine Datenbankabfrage auf der Webpage des ZfKD [Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut 2020] durchgeführt sowie die Daten aus dem aktuellsten Bericht des RKI zu Krebs in Deutschland [Robert Koch-Institut (RKI) 2019] geprüft.

Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland

Mit etwa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr stellt Prostatakrebs in Deutschland die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern dar [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Im Jahr 2016 (aktuelle Zahl) wurde bei 58.780 Männern ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. 2017 starben 14.318 Männer an der Erkrankung. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2016 insgesamt bei 258.000 Patienten [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen der Krankheit für die Jahre 2015 und 2016 sowie eine Prognose für das Jahr 2020 – unabhängig von spezifischen Krankheits- bzw. Therapiestadien – ist Tabelle 3-4 zu entnehmen.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C61 (Männer)

Maßzahlen zur Inzidenz	2015	2016	Prognose für 2020
Inzidenz	58.000	58.780	61.200
Rohe Inzidenzrate (je 100.000 Personen)	144,4	144,7	151,3
Standardisierte Inzidenzrate ^a (je 100.000 Personen)	91,7	91,6	90,1
Mittleres Erkrankungsalter (Median)	72	72	
Maßzahlen zur Mortalität	2015	2016	2017
Sterbefälle	13.900	14.417	14.318
Rohe Sterberate (je 100.000 Personen)	34,6	35,5	35,1
Standardisierte Sterberate ^a (je 100.000 Personen)	19,4	19,5	18,8
Mittleres Sterbealter (Median)	79	80	80
Prävalenz & Überlebensraten		5 Jahre	10 Jahre
Prävalenz		258.000	496.200
Absolute Überlebensrate (2015-2016) ^b		75% (71-78)	58% (56-61)
Relative Überlebensrate (2015-2016) ^b		89% (86-91)	88% (85-90)
a: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung			
b: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)			
Quelle: [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]			

Die Prostata ist die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen bei Männern, und Prostatakrebs ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters. Vor dem 50. Lebensjahr tritt Prostatakrebs kaum auf, und das mediane Erkrankungsalter beträgt in Deutschland zirka

70 Jahre. Am häufigsten ist die Altersgruppe der 70-79 Jahre alten Männer betroffen. Die Zahl der jährlich neu auftretenden Prostatakarzinome stieg bis 2011 kontinuierlich an und fällt seitdem – auch altersstandardisiert – wieder ab (siehe Tabelle 3-5). Der bereits seit den frühen 1980er Jahren zu beobachtende Anstieg der Inzidenz kann größtenteils auf die inzwischen frühere und häufigere Diagnose vieler Tumore durch den PSA-Test als Früherkennungsmethode zurückgeführt werden [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Eine dezidierte Darstellung der altersspezifischen Inzidenz für die Jahre 2007 bis 2016 findet sich in Tabelle 3-5.

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms ICD-10 C61, Deutschland, 2007 bis 2016

Altersgruppe	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
≤ 44	126	115	111	106	99	88	76	69	66	65
45-49	671	647	645	659	649	605	546	512	489	469
50-54	2.064	1.975	1.971	2.038	2.062	1.981	1.856	1.821	1.826	1.833
55-59	5.147	4.927	4.850	4.920	4.898	4.656	4.326	4.249	4.313	4.424
60-64	9.344	8.321	8.247	8.501	8.847	8.515	7.832	7.562	7.193	7.387
65-69	17.677	16.251	15.489	14.418	12.796	11.500	9.858	9.583	9.765	10.492
70-74	15.458	15.620	15.951	17.287	17.674	16.124	14.555	13.188	12.332	11.150
75-79	10.996	10.312	9.921	10.286	10.972	11.099	10.786	11.067	12.046	12.815
80-84	5.816	6.012	5.980	6.131	6.510	5.940	5.564	5.388	5.766	6.079
≥ 85	3.734	3.779	3.991	3.878	4.133	3.906	4.056	4.116	4.200	4.062
Gesamt	71.033	67.959	67.156	68.224	68.640	64.414	59.455	57.555	57.996	58.776
Quelle: [Bayer Vital GmbH 2020b]										

Das Lebenszeitrisko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, lag nach Angaben des RKI im Jahr 2016 bei 10,9% [Robert Koch-Institut (RKI) 2019] und ist differenziert nach Alter der Tabelle 3-6 zu entnehmen. Auch hier wird das ab dem 60. Lebensjahr steigende Erkrankungsrisiko deutlich.

Tabelle 3-6: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C61, Datenbasis 2016

Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35	< 0,1%	(1 von 5.100)	11,1%	(1 von 9)
45	0,4%	(1 von 270)	11,3%	(1 von 9)
55	2,1%	(1 von 47)	11,3%	(1 von 9)
65	5,1%	(1 von 20)	10,4%	(1 von 10)
75	5,2%	(1 von 19)	7,1%	(1 von 14)
Lebenszeitrisko			10,9%	(1 von 9)
Quelle: [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]				

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.

Die Prognose der Inzidenz und Prävalenz ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Dies führt auch regelmäßig zu deutlichen Abweichungen der prognostizierten und tatsächlichen Kennzahlen, die vom RKI publiziert werden.

Basierend auf den oben beschriebenen epidemiologischen Daten des RKI ist kein eindeutiger Trend für die Populationsentwicklung der nächsten Jahre abzuleiten. Daher wird der Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz von 2007 bis 2016 für die Projektion der Kennzahlen herangezogen.

Tabelle 3-7: Projektion epidemiologischer Kennzahlen des Prostatakarzinoms, Deutschland 2017 bis 2026

	Inzidenz	5-J-Prävalenz	10-J-Prävalenz	Mortalität
2007	71.033	279.160	NA	11.448
2008	67.959	283.195	NA	12.134
2009	67.156	289.378	467.234	12.217
2010	68.224	296.771	486.492	12.676
2011	68.640	299.579	503.881	13.324
2012	64.414	293.164	511.782	12.957
2013	59.455	284.802	507.755	13.408
2014	57.555	275.586	504.752	13.704
2015	57.996	266.272	501.760	13.900
2016	58.776	258.026	496.224	14.417
Mittelwert	64.121^a	282.593^a	497.485^b	13.137^c
2017	64.121	282.593	497.485	14.318 ^d
2018	64.121	282.593	497.485	13.137

	Inzidenz	5-J-Prävalenz	10-J-Prävalenz	Mortalität
2019	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2020	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2021	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2022	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2023	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2024	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2025	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
2026	<i>64.121</i>	<i>282.593</i>	<i>497.485</i>	<i>13.137</i>
NA: Not Available (nicht verfügbar); <i>kursiv</i> : extrapolierte Mittelwerte a: Mittelwert basierend auf den Jahren 2007-2016 b: Mittelwert basierend auf den Jahren 2009-2016 c: Mittelwert basierend auf den Jahren 2007-2017 d: Wert für 2017 [Robert Koch-Institut (RKI) 2019] Quellen: [Bayer Vital GmbH 2020b] und eigene Berechnung der jeweiligen Mittelwerte [Bayer Vital GmbH 2020a]				

Da die Inzidenzen und Prävalenzen in den letzten Jahren der Datenerfassung eher rückläufig waren, überschätzen die extrapolierten Werte ggf. die tatsächlichen Kennzahlen der künftigen Jahre [Hermann 2019]. Sie liegen jedoch im Bereich der Schätzungen des RKI. In seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 prognostizierte das RKI „unter der Annahme ab 2013 gleichbleibender Erkrankungsraten in allen Altersgruppen“ die absolute Zahl der Neuerkrankungen in 2020 auf 66.800 [Robert Koch-Institut (RKI) 2016]. De facto ist seit 2012 jedoch ein Abfall der Inzidenzen zu sehen. Die aktuellere Broschüre „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ aus dem Jahr 2019 prognostiziert 61.200 neu erkrankte Patienten für das Jahr 2020 [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Der in Tabelle 3-7 angenommene Mittelwert liegt damit in dem vom RKI prognostizierten Bereich.

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).

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)
Darolutamid	907-1.321	810-1.180

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.

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-8 basiert auf den Angaben aus zwei zwischenzeitlich vorliegenden Beschlüssen des G-BA aus dem Jahr 2019, in welchem die Zielpopulationen im Anwendungsgebiet „erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen“ quantifiziert wurden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b]. Die folgenden Prävalenzzahlen zur Zielpopulation werden in den Beschlüssen des G-BA genannt (Tabelle 3-9):

Tabelle 3-9: Angaben zum Anteil an nmCRPC-Patienten in der GKV-Bevölkerung gemäß aktueller Beschlussfassungen des G-BA

Datum der Beschlussfassung	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Zielpopulation
16.05.2019	Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (<i>castration-resistant prostate cancer, CRPC</i>).	ca. 810 bis 1.180 Patienten
01.08.2019	Apalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.	ca. 810 bis 1.180 Patienten
Quellen: [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b]			

Die Zielpopulation von Enzalutamid wird im Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2019 mit zirka 810–1.180 Patienten angegeben [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a]. Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des für Enzalutamid getroffenen Beschlusses im Anwendungsgebiet zu ermöglichen, wurden seitens des G-BA für Apalutamid im Beschluss vom 1. August 2019 die entsprechenden Patientenzahlen aus dem Beschluss zu Enzalutamid übernommen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c].

Da es sich bei Darolutamid sowohl um die deckungsgleiche Zulassungsindikation als auch um dieselbe Zielpopulation wie bei Enzalutamid und Apalutamid handelt und nicht mit einer maßgeblichen Steigerung der Patientenzahlen zu rechnen ist, übernimmt BAYER die vom G-BA festgelegte Zielpopulation.

Demnach ergibt sich eine Spanne von 810 bis maximal 1.180 gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Darolutamid.

Ausgehend von 72,8 Mio. GKV- und 8,7 Mio. PKV-Versicherten in 2018 ergibt sich eine Spanne von 907 bis 1.321 Patienten in der gesamten Zielpopulation [Verband der Ersatzkrankenkassen (vdek) 2019].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Darolutamid	Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	beträchtlicher Zusatznutzen	810 bis 1.180

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 Darolutamid wurde, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, aus den aktuellen Beschlüssen des G-BA zu Enzalutamid und Apalutamid übernommen, da es sich hierbei um deckungsgleiche Zulassungsindikationen zu Darolutamid handelt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b]. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebietes liegt für die gesamte Patientenpopulation vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Für die Beschreibung der Erkrankung sowie dem therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2) wurden insbesondere Veröffentlichungen des Epidemiologischen Krebsregisters Nordrhein-Westfalen, der Bayerischen Krebsgesellschaft sowie der Deutschen Krebshilfe herangezogen.

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung (Abschnitt 3.2.3) basiert auf einer Veröffentlichung des RKI sowie den Ergebnissen einer Online-Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI [Bayer Vital GmbH 2020b, Robert Koch-Institut (RKI) 2017].

Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4), wurde auf die aktuellen Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Enzalutamid und Apalutamid im deckungsgleichen Anwendungsgebiet zu Darolutamid [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b] sowie auf Angaben des Verbands der Ersatzkassen zum Krankenversicherungsschutz der deutschen Bevölkerung zurückgegriffen [Verband der Ersatzkrankenkassen (vdek) 2019].

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. Antonarakis, E. S.; Feng, Z.; Trock, B. J.; Humphreys, E. B.; Carducci, M. A. et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU international* 2012; 109(1): 32-39.
2. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Xtandi® 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Oktober 2018. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
3. Bayer Vital GmbH. Datenbankabfrage zur Epidemiologie Prostatakrebs mit Datenstand: 23.01.2020 auf www.krebsdaten.de/abfrage (aufgerufen am 23.01.2020). 2020a.
4. Bayer Vital GmbH. Datenbankabfrage zur Inzidenz Prostatakrebs mit Datenstand: 23.01.2020 auf www.krebsdaten.de/abfrage (aufgerufen am 23.01.2020). 2020b.
5. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2. aktualisierte Auflage. 2014.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bundeskrebsregisterdatengesetz - Begriffe A-Z; Stand 18. Mai 2016. 2019. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/b/bundeskrebsregisterdatengesetz.html> (aufgerufen am 12.12.2019).
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apalutamid (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2019a. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/apalutamid/apalutamid-nicht-metastasiertes-kastrationsresistentes-prostatakarzinom-dgho-dgu-20190523.pdf/view> (aufgerufen am 12.12.2019)
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet, nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2019b. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/enzalutamid/enzalutamid-nicht-metastasiertes-kastrationsresistentes-prostatakarzinom-dgho-dgu-20190322.pdf/view> (aufgerufen am 12.12.2019).

9. Deutsche Krebshilfe; Deutsche Krebsgesellschaft. Die blauen Ratgeber: Prostatakrebs. 2016. Bonn: Stiftung Deutsche Krebshilfe.
10. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Prostatakrebs: Risikofaktoren und Vorbeugung. 2016. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/risikofaktoren.php#inhalt15> (aufgerufen am 17.01.2020). Krebsinformationsdienst, Deutsches Krebsforschungszentrum.
11. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Krebsinformationsdienst; EU-Zulassung: Apalutamid bei Prostatakrebs. 2019. <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk03-zulassung-apalutamid-erleada-hormontherapie-kastrationsresistent-prostatakrebs.php> (aufgerufen am 12.12.2019).
12. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ); Krebsinformationsdienst (KID). Örtlich begrenzter Prostatakrebs, Ein Ratgeber für Betroffene. 2018. Heidelberg.
13. Epstein, J. I.; Egevad, L.; Amin, M. B.; Delahunt, B.; Srigley, J. R. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. The American journal of surgical pathology 2016; 40(2): 244-252.
14. Fizazi, K.; Shore, N.; Tammela, T. L.; Ulys, A.; Vjaters, E. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine 2019; 380(13): 1235-1246.
15. Fizazi, K.; Smith, M. R.; Tombal, B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. Clinical genitourinary cancer 2018; 16(5): 332-340.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019. 2019a.
17. 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. 2019b.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid vom 1. August 2019. 2019c. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf (aufgerufen am 20.03.2020).

19. Hermann, S.; Kraywinkel, K. Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe* 2019; 25(8): 294-303.
20. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2020. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
21. Kraywinkel, K.; Lehnert, M.; Bertram, H.; Ptok, C.; Semjonow, A. et al. Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs. Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003. 2006.
22. Leitlinienprogramm Onkologie; (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019. 30.08.2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf.
23. Liede, A.; Hallett, D. C.; Hope, K.; Graham, A.; Arellano, J. et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO open* 2016; 1(2): e000040.
24. Lortol, Y.; Supiot, S.; Beauval, J. B.; Schlurmann, F.; Pasticier, G. et al. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer treatment reviews* 2018; 70: 223-231.
25. Moch, H.; Cubilla, A. L.; Humphrey, P. A.; Reuter, V. E.; Ulbright, T. M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology* 2016; 70(1): 93-105.
26. Moilanen, A. M.; Riikonen, R.; Oksala, R.; Ravanti, L.; Aho, E. et al. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Scientific reports* 2015; 5: 12007.
27. Mottet, N.; Cornford, P.; van de Bergh, R. C. N.; Briers, E.; De Santis, M. et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer; European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), International Society of Geriatric Oncology (SIOG). 2020. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (aufgerufen am 17.04.2020).
28. Norgaard, M.; Jensen, A. O.; Jacobsen, J. B.; Cetin, K.; Fryzek, J. P. et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology* 2010; 184(1): 162-167.
29. O'Sullivan, B.; Brierley, J.; Byrd, D.; Bosman, F.; Kehoe, S. et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *The Lancet. Oncology* 2017; 18(7): 849-851.
30. Ortmann, O.; Emons, G.; Diedrich, K. Wirkungsmechanismen von Gonadotropin-Releasing-Hormon und seinen Analoga. *Der Gynäkologe* 1998; 31(12): 1051-1056.

31. Pound, C. R.; Partin, A. W.; Eisenberger, M. A.; Chan, D. W.; Pearson, J. D. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 1999; 281(17): 1591-1597.
32. Robert Koch-Institut (RKI) Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 36 - Prostataerkrankungen. 2007.
33. Robert Koch-Institut (RKI) Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. 2010: 1-183.
34. Robert Koch-Institut (RKI) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016: 1-274.
35. Robert Koch-Institut (RKI) Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. 2017: 1-154.
36. Robert Koch-Institut (RKI) Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019: 1-160.
37. Schlomm, T.; Sauter, G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score - Status 2016. *Dtsch Arztebl* 2016; 113: 33-34.
38. Smith, M. R.; Kabbinavar, F.; Saad, F.; Hussain, A.; Gittelman, M. C. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2918-2925.
39. Smith, M. R.; Saad, F.; Chowdhury, S.; Oudard, S.; Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378(15): 1408-1418.
40. Tsuzuki, S.; Park, S. H.; Eber, M. R.; Peters, C. M.; Shiozawa, Y. Skeletal complications in cancer patients with bone metastases. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2016; 23(10): 825-832.
41. Verband der Ersatzkrankenkassen (vdek). Krankenversicherungsschutz der Bevölkerung in Prozent und Millionen, 2018 - Bundesgebiet. 2019. https://www.vdek.com/presse/daten/b_versicherte.html (aufgerufen am 12.12.2019).
42. Williams, S.; Mazibuko, N.; O'Daly, O.; Zurth, C.; Patrick, F. et al. Significant Localized Reduction in Cerebral Blood Flow in Regions Relevant to Cognitive Function with Enzalutamide (ENZA) Compared to Darolutamide (DARO) and Placebo (PBO) in Healthy Volunteers; poster presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium, February 13–15, 2020, Moscone West Building, San Francisco, CA, USA; Poster Board: M10, Abstract Number: 326. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020; 38 (supp 6; abstract 326).
43. Wittekind, C. TNM Klassifikation maligner Tumoren; Achte Auflage 2017, 2., korrigierter Nachdruck 2018. 2017. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

44. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut Webpage zur Datenbankabfrage auf www.krebsdaten.de/abfrage (aufgerufen am 23.01.2020). 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 3-10 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 Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit HochrisikommCRPC	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
<i>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit HochrisikommCRPC	Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4	1
Goserelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich 1x alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich 1x pro Monat	12	1
Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit HochrisikommCRPC	Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4	1
Goserelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich 1x alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich 1x pro Monat	12	1
Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,8
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Quellen: [AstraZeneca GmbH, Bayer AG, Ferring Arzneimittel GmbH, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 2020, Ipsen Pharma GmbH, Ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-11 aufgeführten Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den aktuell gültigen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Angaben zum Behandlungsmodus von Darolutamid

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Darolutamid im Indikationsgebiet HochrisikoinmCRPC entsprechen den Dosisempfehlungen, die der Fachinformation von Darolutamid zu entnehmen sind [Bayer AG 2020]. Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg.

Während der Behandlung mit Darolutamid soll bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten die medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) beibehalten werden [Bayer AG 2020]:

- Buserelin (Profact Depot[®]) wird täglich als Nasal-Lösung mittels Sprühstößen oder als 2- bzw. 3-Monatsdepot verabreicht [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020].
- Goserelin (Zoladex[®]) wird einmal monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht [AstraZeneca GmbH 2020].
- Leuprorelin kann monatlich oder als 3- bzw. 6-Monats-Depotimplantat verabreicht werden [Astellas Pharma Europe B.V. 2020, Hexal AG 2020, Ratiopharm GmbH 2020].
- Triptorelin (Pamorelin[®]) wird entweder als vierwöchentliche Therapie oder als 3- bzw. als 6-Monatstherapie eingesetzt [Ipsen Pharma GmbH 2020a, Ipsen Pharma GmbH 2020b, Ipsen Pharma GmbH 2020c].
- Degarelix (Firmagon[®]) wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat als subkutane Injektion verabreicht [Ferring Arzneimittel GmbH 2020].

Bei den Angaben in Tabelle 3-11 wurde jeweils das wirtschaftlichste Verabreichungsintervall zugrunde gelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Darolutamid	Erwachsene Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)			
Buserelin	Erwachsene Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4
Goserelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich 1x alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich 1x pro Monat	12
Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)			
Buserelin	Erwachsene Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4
Goserelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich 1x alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich 1x pro Monat	12
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>Quellen: [AstraZeneca GmbH, Bayer AG, Ferring Arzneimittel GmbH, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 2020, Ipsen Pharma GmbH, Ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	365	1.200 mg (täglich)	438,0 g
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)				
Buserelin	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	4	9,45 mg (1x alle 3 Monate)	37,8 mg
Goserelin		4	10,8 mg (1x alle 3 Monate)	43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg (1x alle 3 Monate)	45,0 mg
Triptorelin		2	22,5 mg (1x alle 6 Monate)	45,0 mg
Degarelix		12	80 mg (1x pro Monat)	960,0 mg
Orchiektomie		3,8	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation</i>				

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)
<i>(GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	4	9,45 mg (1x alle 3 Monate)	37,8 mg
Goserelin		4	10,8 mg (1x alle 3 Monate)	43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg (1x alle 3 Monate)	45,0 mg
Triptorelin		2	22,5 mg (1x alle 6 Monate)	45,0 mg
Degarelix		12	80 mg (1x pro Monat)	960,0 mg
Orchiektomie		3,8	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Quellen: [AstraZeneca GmbH, Bayer AG, Ferring Arzneimittel GmbH, Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus (InEk) 2020, Ipsen Pharma GmbH, Ratiopharm GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 Darolutamid wurde die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 1.200 mg täglich zur Verbrauchsberechnung herangezogen [Bayer AG 2020]. Daraus ergibt sich pro Patient ein Jahresverbrauch von 438,0 g.

Während der Behandlung mit Darolutamid soll bei chirurgisch nicht kastrierten Patienten die medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder einem GnRH-Antagonisten beibehalten werden. Unter Berücksichtigung der Beschlüsse des G-BA zu Apalutamid und Enzalutamid und basierend auf den in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Verabreichungsintervallen und der verfügbaren quantitativen Zusammensetzung der Präparate ergeben sich folgende Jahresdurchschnittsverbrauchswerte pro Patient für die jeweiligen GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b]:

- Buserelin wird viermal jährlich in einer Dosierung von 9,45 mg verabreicht, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 37,8 mg liegt.
- Goserelin wird viermal jährlich in der Dosierung von 10,8 mg appliziert, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 43,2 mg beträgt.
- Die Anwendung von Leuprorelin erfolgt viermal jährlich in der Dosierung von 11,25 mg. Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt somit bei 45,0 mg.
- Bei zwei Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und einer Dosierung von 22,5 mg ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 45,0 mg Triptorelin.
- Degarelix wird einmal im Monat in einer Dosierung von 80,0 mg verabreicht, sodass der Jahresdurchschnittsverbrauch in der Erhaltungstherapie pro Patient 960,0 mg beträgt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Darolutamid NUBEQA® 300,0 mg Filmtabletten, 112 St., Bayer AG	4.825,35	4.551,28 (1,77 ^a ; 272,3 ^b)
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)		
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1.027,87	969,80 (1,77 ^a ; 56,30 ^b)
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,29	956,03 (1,77 ^a ; 55,49 ^b)
Leuprorelin Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 St., Ratiopharm GmbH	730,51	641,81 (1,77 ^a ; 86,93 ^b)
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	944,17	890,74 (1,77 ^a ; 51,66 ^b)
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	563,64	531,28 (1,77 ^a ; 30, 59 ^b)
Orchiektomie M04B		3.293,26
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1.027,87	969,80 (1,77 ^a ; 56,30 ^b)
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,29	956,03 (1,77 ^a ; 55,49 ^b)
Leuprorelin Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 St., Ratiopharm GmbH	730,51	641,81 (1,77 ^a ; 86,93 ^b)
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	944,17	890,74 (1,77 ^a ; 51,66 ^b)
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	563,64	531,28 (1,77 ^a ; 30,59 ^b)
Orchiektomie M04B		3.293,26
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>b: Herstellerabschlag i.H.v. 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V</p> <p>c: <i>German Diagnosis Related Groups</i> (G-DRG) Fallpauschalen-Katalog Version 2020 [Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 2020], Bundesbasisfallwert 2020 [GKV-Spitzenverband Berlin 2019]</p> <p>Quellen: [AstraZeneca GmbH 2020, Bayer AG 2020, Ferring Arzneimittel GmbH 2020, Ipsen Pharma GmbH 2020c, Ratiopharm GmbH 2020, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO® LAUER-Taxe mit Stand vom 15.03.2020 [Lauer-Fischer GmbH 2020].

Der Apothekenabgabepreis von NUBEQA® beträgt 4.825,35 Euro (inklusive 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 Euro und des Herstellerabschlags in Höhe von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V von 272,3 Euro ergeben sich Kosten in Höhe von 4.551,28 Euro pro Packung.

Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der weiteren Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7%, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, erfolgte bei den GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten eine Vorselektion der Fertigarzneimittel zu den einzelnen Wirkstoffen auf Basis der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Fertigarzneimittel und Packungsgrößen. Tabelle 3-14 enthält damit für jeden Wirkstoff die jeweils wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel.

Für die Orchiectomie bei bösartiger Neubildung an der Prostata wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems mit einer mittleren Verweildauer von 3,8 Tagen zugrunde gelegt [Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 2020]. Die Bewertungsrelation liegt bei 0,895, der Bundesbasisfallwert wurde für 2020 auf 3.679,62 Euro festgesetzt [GKV-Spitzenverband Berlin 2019]. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten in Höhe von 3.293,26 Euro für den operativen Eingriff.

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 3-15 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 3-15: 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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und bei denen entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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

Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Darolutamid NUBEQA® 300,0 mg Filmtabletten, 112 St., Bayer AG	Erwachsene Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	59.329,19	-	-	59.329,19
Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)					
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3- Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	Erwachsene Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	1.939,60	-	-	1.939,60
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3- Monatsimplantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.912,06	-	-	1.912,06
Leuprorelin Leuprorelin- ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 St., Ratiopharm GmbH		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

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
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	-	-	2.125,12
Orchiektomie M04B		3.293,26	-	-	3.293,26
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>					
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3- Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	Erwachsene Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	1.939,60	-	-	1.939,60
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3- Monatsimplantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.912,06	-	-	1.912,06
Leuprorelin Leuprorelin- ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 4 St., Ratiopharm GmbH		1.283,62	-	-	1.283,62
Triptorelin		1.781,48	-	-	1.781,48

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
Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH					
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.125,12	-	-	2.125,12
Orchiektomie M04B		3.293,26	-	-	3.293,26
Quellen: [AstraZeneca GmbH 2020, Bayer AG 2020, Ferring Arzneimittel GmbH 2020, Ipsen Pharma GmbH 2020c, Ratiopharm GmbH 2020, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2020]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für Darolutamid in der Indikation „erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“ wird gemäß Abschnitt 3.2.4 von einer Zielpopulation von 810–1.180 Patienten ausgegangen. Nachfolgend werden verschiedene Einflussfaktoren dargestellt, die sich auf die Versorgungsanteile innerhalb der Zielpopulation auswirken können.

Versorgungsanteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Darolutamid wurde die vom G-BA festgelegte ZVT „*abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation*“ herangezogen [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]. Da es unter Androgendeprivationstherapie als alleinig angewandte Behandlungsmethode beim nmCRPC in der Regel jedoch zu einer Krankheitsprogression kommt, handelt es sich hierbei insbesondere bei Patienten mit einer kurzen PSADT um eine unzureichende Therapie bei unzureichender Wirksamkeit, die für den Betroffenen lediglich ein Abwarten auf eine bevorstehende Metastasierung bedeutet, um wieder eine wirksame Therapieoption zu erhalten.

Das Anwendungsgebiet von Darolutamid umfasst genau diese Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC, bei denen durch die Gabe von Darolutamid die Krankheitsprogression verzögert und die Lebensqualität aufgrund des guten Wirkungsprofils von Darolutamid in Kombination mit einem sehr guten Nebenwirkungsprofil über einen längeren Zeitraum erhalten werden kann. Da die Gabe von Darolutamid unter Beibehaltung der konventionellen ADT erfolgen sollte, ist keine Änderung der Verordnungsanteile mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erwarten.

Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Als Kontraindikationen von Darolutamid gelten lediglich eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [Bayer AG 2020]. Ferner ist es nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt sowie bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten bzw. stillen. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass Kontraindikationen einen wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile in der klinischen Praxis haben werden.

Therapieabbruchraten lassen sich derzeit lediglich aus der zulassungsrelevanten Studie ARAMIS ableiten. Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren demzufolge die Krankheitsprogression gefolgt von Nebenwirkungen sowie dem Behandlungsabbruch aus persönlichen Gründen. Die Rate nebenwirkungsbedingter Behandlungsabbrüche lag dabei unter Darolutamid auf gleichem Niveau wie im Kontrollarm Placebo und ADT (8,9% vs. 8,7%). Da die mittlere Behandlungsdauer unter Darolutamid jedoch bei 16,8 Monaten (SD 9,5; Median 14,8 [Spanne 0,0 bis 44,3] Monate) lag, wird zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass die Therapieabbruchraten kaum einen Einfluss auf die geschätzten jährlichen Versorgungsanteile haben werden.

Versorgungskontext

Mit der Zulassungserweiterung von Enzalutamid im Oktober 2018 bzw. der Neuzulassung von Apalutamid im Januar 2019 sind seit einigen Monaten erstmalig zwei Wirkstoffe für die Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC zugelassen. Dadurch stehen nun für Patienten im Indikationsgebiet drei Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Da es somit erst seit Kurzem Therapieoptionen für diese Hochrisiko-nmCRPC-Patienten gibt und diese zusätzlich zur bestehenden Therapie mit ADT gegeben werden, ist möglicherweise von einem Anstieg der Verordnungen in diesem Indikationsgebiet auszugehen.

Sensitivere Bildgebungsverfahren

Es ist möglich, dass Innovationen in der Bildgebung (z. B. PSMA-PET) dazu führen, dass Metastasen und kleinste Metastasenherde zukünftig früher entdeckt werden und sich somit die Anzahl an Patienten mit einem nmCRPC verringern wird.

Patientenpräferenz

Hinsichtlich der Patientenpräferenz ist davon auszugehen, dass der Patient sich in erster Linie der Empfehlung des Arztes anschließen wird. Weiterhin wird aus Sicht des Patienten die Verträglichkeit und somit der Einfluss auf die Lebensqualität sowie die Aussicht auf Lebensverlängerung eine Rolle bei der Wahl der Therapie spielen. Die gute Verträglichkeit von Darolutamid könnte in diesem Zusammenhang möglicherweise zu größeren Versorgungsanteilen führen.

Ambulanter und stationärer Bereich

Da das Prostatakarzinom in der nicht-metastasierten Frühphase zumeist symptomlos verläuft und Darolutamid oral in Form von Tabletten eingenommen wird, werden die Patienten in der Regel im ambulanten Bereich behandelt. Aus diesem Grund erfolgt hier keine gesonderte Betrachtung des stationären Versorgungsbereichs.

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 genaue Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile sowie deren Entwicklung ist nur schwer möglich, da es sowohl limitierende Einflussfaktoren gibt, als auch Faktoren, die zu einem höheren Versorgungsanteil führen können.

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 Grundlage für die Angaben zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzliche bzw. sonstige GKV-Leistungen der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittel bilden die jeweiligen Fachinformationen. Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der WEBAPO[®] LAUER-Taxe (Stand 15.03.2020) entnommen. Zudem wurden der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog und der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Version 2020 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 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation ELIGARD[™] 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: November 2019. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
2. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex[®] 10,8 mg Implantat, Stand der Information: April 2015. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
3. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA[®] 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2020. 2020. <https://www.fachinfo.de/> (aufgerufen am 07.04.2020).
4. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation Firmagon 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: Dezember 2019. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-086; Beratungsgespräch vom 31. Oktober 2013 der Firma Orion Pharma GmbH zum Wirkstoff Darolutamid. Berlin. 2013.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid vom 1. August 2019. 2019a. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf (aufgerufen am 20.03.2020).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai

2019. 2019b. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf (aufgerufen am 20.03.2020).
8. GKV-Spitzenverband Berlin; Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. Köln; Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V. Berlin. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2020 vom 25.11.2019 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin. 2019.
 9. Hexal AG. Fachinformation Leuprone® HEXAL® 1-Monatsdepot 3,6 mg Implantat, Stand der Information: September 2018. 2020. https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/2018_12_leuprone_hx_3_6mg_imp_spc.pdf (aufgerufen am 20.03.2020).
 10. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk). aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2020. Stand: 21.10.2019. 2020. https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2020/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2020.
 11. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 3,75 mg, Stand der Information: Juli 2019. 2020a. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
 12. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 11,25 mg, Stand der Information: Juli 2019. 2020b. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
 13. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 22,5 mg, Stand der Information: Juli 2019. 2020c. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
 14. Lauer-Fischer GmbH LAUER-TAXE®, Stand der Information: 15.03.2020 (aufgerufen am 19.03.2020). 2020: 1-10.
 15. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, Stand der Information: Juni 2018, Version 2. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).
 16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat, Stand der Information: Juni 2015. 2020. www.fachinfo.de (aufgerufen am 20.03.2020).

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 Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den entsprechenden Abschnitten aus der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA[®] mit Stand 27.03.2020 entnommen [Bayer AG 2020b].

Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1200 mg (siehe Abschnitt 5.2).

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

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, ist diese nachzuholen, sobald sich der Patient vor dem nächsten vorgesehenen Einnahmezeitpunkt daran erinnert. Der Patient sollte nicht zwei Dosen zusammen einnehmen, um die versäumte Einnahme zu ersetzen.

Dosisanpassung

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auftritt (siehe Abschnitt 4.8), sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosierung auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden bis sich die Symptome verbessern. Die Behandlung kann danach mit einer Dosis von 600 mg zweimal täglich fortgesetzt werden.

Eine Dosisreduktion auf weniger als 300 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen, weil die Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), die keine Hämodialyse erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik von Darolutamid bei mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt.

Darolutamid wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung des nmCRPC“ keinen relevanten Nutzen von Darolutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

NUBEQA ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen als Ganzes zu einer Mahlzeit geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Gegenanzeigen

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

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Nierenfunktionsstörung

Die verfügbaren Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die verfügbaren Daten von Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Darolutamid nicht untersucht.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/ instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Darolutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen.

Wenn NUBEQA verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich dieser Erkrankungen entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren während der Behandlung mit Darolutamid kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Darolutamid führen und wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel mit geringerem Potential, CYP3A4 oder P-gp zu induzieren, in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sind bzgl. Nebenwirkungen von BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Substraten zu überwachen, da die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid einen Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Substrate bewirken kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar (siehe Abschnitt 4.5).

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung in der Anamnese und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten Ärzte vor Beginn einer Behandlung mit NUBEQA das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potentials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

NUBEQA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Darolutamid

CYP3A4- und P-gp-Induktoren

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp).

Die Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Phenytoin und Rifampicin) während der Behandlung mit Darolutamid wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit nur schwacher Induktion von CYP3A4 oder P-gp in Erwägung gezogen werden.

Die wiederholte Verabreichung von Rifampicin (600 mg), einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC_{0-72}) um 72 % und zu einer Abnahme der C_{max} von Darolutamid um 52 %.

CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4, P-gp und dem *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

Bei Verabreichung von CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Inhibitoren ist keine klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Inhibitoren gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit einem kombinierten P-gp- und starkem CYP3A4-Inhibitor erhöht die Darolutamid-Exposition, dies könnte das Risiko von Darolutamid-Nebenwirkungen erhöhen. Es wird empfohlen, Patienten häufiger auf Darolutamid-Nebenwirkungen hin zu überwachen und die Darolutamid-Dosis nach Bedarf zu ändern.

Die Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich an Tag 1 und einmal täglich an den 7 folgenden Tagen), einem starken CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg an Tag 5 zu einer Mahlzeit) führte zu einer 1,7-fachen Zunahme der mittleren Exposition (AUC_{0-72}) und einem 1,4-fachen Anstieg der C_{max} von Darolutamid.

UGT1A9-Inhibitoren

Darolutamid ist ein Substrat von UGT1A9.

Bei Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.

Darolutamid kann zusammen mit UGT1A9-Inhibitoren verabreicht werden.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab, dass die gleichzeitige Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren mit Darolutamid zu einer 1,2-fachen Expositionszunahme (AUC_{0-72}) gegenüber Darolutamid führte.

Wirkungen von Darolutamid auf andere Arzneimittel

Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3

Darolutamid hemmt das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und die organischen Anion-Transporterpolypeptide (OATP) 1B1 und 1B3.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative verfügbar. Es sollte eine andere Begleitmedikation mit schwächerer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 in Erwägung gezogen werden.

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 5 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Rosuvastatin (5 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer ca. 5-fachen Zunahme der mittleren Exposition (AUC) und der $C_{\max}$ von Rosuvastatin.

Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit anderen BCRP-Substraten sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von Darolutamid kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen anderer begleitend verabreichter Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin) bewirken. Es wird daher empfohlen, die Patienten bzgl. Nebenwirkungen der Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 zu überwachen. Darüber hinaus sind bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Darolutamid die entsprechenden Empfehlungen in den Produktinformationen dieser Substrate zu beachten.

P-gp-Substrate

Bei Verabreichung von P-gp-Substraten ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Verapamil oder Nifedipin) gegeben werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid und dem sensitiven P-gp-Substrat Dabigatranetexilat ergab keinen Anstieg der Exposition (AUC und $C_{\max}$) gegenüber Dabigatran.

CYP3A4-Substrate

Darolutamid ist ein schwacher Induktor von CYP3A4.

Bei Verabreichung eines CYP-Substrates ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit CYP-Substraten (z. B. Warfarin, L-Thyroxin, Omeprazol) gegeben werden.

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 9 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam (1 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC) und der $C_{\max}$ von Midazolam um 29 % bzw. 32 %. Bei klinisch relevanten Konzentrationen bewirkte Darolutamid *in vitro* keine Hemmung des Stoffwechsels ausgewählter CYP-Substrate.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder von Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, sorgfältig abgewogen werden. Hierzu zählen Arzneimittel wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B.

Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin und Antipsychotika (z. B. Haloperidol).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

NUBEQA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung bei mit NUBEQA behandelten Patienten ist Fatigue/Erschöpfungszustand (15,8 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle 3-19 aufgeführt. Sie werden nach Systemorganklasse angegeben.

Die Nebenwirkungen werden nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-19: Nebenwirkungen, die in der ARAMIS Studie berichtet wurden

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Ischämische Herzerkrankung ^b Herzinsuffizienz ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerz in einer Extremität Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Frakturen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue/ Erschöpfungszustände ^a	
Untersuchungen ^d	Neutrophilenzahl erniedrigt Bilirubin erhöht AST erhöht	
^a Umfasst Fatigue sowie Asthenie, Lethargie und Unwohlsein.		

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig
^b Umfasst Arteriosklerose der Koronararterien, koronare Herzerkrankung, Koronararterienverschluss, Stenose der Koronararterien, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie.		
^c Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, kardiogener Schock.		
^d Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Fatigue

Fatigue/ Erschöpfungszustände wurden von 15,8 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 11,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Ereignisse bis zum 3. Schweregrad wurden von 0,6 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 1,1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten der Patienten trat Fatigue (ohne Asthenie, Lethargie oder Unwohlsein) auf (12,1 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und 8,7 % der mit Placebo behandelten Patienten).

Frakturen

Frakturen traten bei 4,2 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 3,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Ischämische Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Eine ischämische Herzkrankheit trat bei 3,2 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 2,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Ereignisse vom Schweregrad 5 traten bei 0,3 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Herzinsuffizienz trat bei 1,9 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,9 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Neutrophilenzahl verringert

Bei 19,6 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 9,4 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde eine verringerte Neutrophilenzahl als auffälliger Laborwert berichtet. Die mediane Zeit bis zum Nadir betrug 256 Tage. Die auffälligen Laborwerte waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Eine verringerte Neutrophilenzahl vom Grad 3 und 4 wurde bei 3,5 % bzw. 0,5 % der Patienten berichtet. Die Behandlung mit Darolutamid wurde bei lediglich einem Patienten aufgrund von Neutropenie dauerhaft abgesetzt. Die Neutropenie war bei 88 % der Patienten entweder vorübergehend oder reversibel und nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden.

Bilirubin erhöht

Bei 16,4 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 6,9 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter Bilirubinspiegel als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen

Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein erhöhter Bilirubinspiegel 3. Grades wurde bei 0,1 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten erhöhten Bilirubins 153 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 182 Tage. Bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines erhöhten Bilirubinspiegels abgesetzt.

AST erhöht

Bei 22,5 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 13,6 % der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter AST-Wert als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein AST-Anstieg 3. Grades wurde bei 0,5 % der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten eines erhöhten AST-Wertes 258 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 118 Tage. Bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines AST-Anstiegs abgesetzt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Überdosierung

Die höchste klinisch untersuchte Dosis von Darolutamid betrug 900 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1800 mg. Bei dieser Dosis wurden keine dosis-limitierenden Toxizitäten beobachtet.

Unter Berücksichtigung der sättigbaren Resorption (siehe Abschnitt 5.2) und fehlenden Hinweise auf eine akute Toxizität ist nicht zu erwarten, dass die Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis von Darolutamid toxische Wirkungen nach sich zieht.

Bei Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit Darolutamid wie geplant mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Darolutamid und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

In der Fachinformation sind allerdings folgende besondere Anforderungen im Anwendungsgebiet für spezielle Patientenpopulationen beschrieben:

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten bzw. stillen (siehe Abschnitte 4.1 und 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Darolutamid oder dessen Metabolite in das Sperma übergehen. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, muss während der Behandlung und für eine Woche nach Beenden der Behandlung mit NUBEQA eine hochwirksame Empfängnisverhütungsmethode (jährliche Versagerquote < 1 %) angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Aufgrund seines Wirkmechanismus‘ kann Darolutamid das ungeborene Kind schädigen. Es wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Darolutamid oder seine Metabolite in das Sperma übergehen. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau, müssen während der Behandlung und für eine Woche nach Beenden der Behandlung mit NUBEQA Kondome verwendet werden. Die Exposition des Fetus gegenüber einem Androgenrezeptorhemmer mittels Übertragung von Samen an die schwangere Frau muss vermieden werden, da so die Entwicklung des Fetus beeinträchtigt werden könnte.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darolutamid oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Es wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um die Ausscheidung von Darolutamid oder dessen Metabolite in die Muttermilch zu bewerten (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Darolutamid auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Studien kann NUBEQA die Fruchtbarkeit bei Männern mit Fortpflanzungspotential beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

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.

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibungspflicht von NUBEQA[®] hin [Bayer AG 2020c]. Die Behandlung sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von NUBEQA[®] wieder [Bayer AG 2020c]. Folgende Bedingungen und Auflagen sind formuliert:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Nicht zutreffend, da neben der in der Zulassung für NUBEQA[®] definierten Gruppen keine weiteren Gruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen.

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.

Anhang II-D gibt die folgenden Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels NUBEQA[®] wieder [Bayer AG 2020c]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanz-Aktivitäten 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 Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

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

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Nubeqa bei erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, weiter zu untersuchen, sollte der Inhaber der Zulassung den finalen Studienbericht der Studie ARAMIS 17712, einschließlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, vorlegen.	30 Juni 2020

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben bezüglich der Maßnahmen zur Risikominimierung zu Darolutamid (BAY 1841788) entstammen der für die Zulassung von Darolutamid bei der EMA eingereichten Version 0.5 des EU *Risk-Management-Plans* (RMP) vom 02. April 2020 [Bayer AG 2020a] sowie der zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers ebenfalls im EPAR

auf der Homepage der EMA dazu veröffentlichten Zusammenfassung [Bayer AG 2020a, European Medicines Agency (EMA) 2020].

Risiken im Zusammenhang mit dem Arzneimittel und Aktivitäten zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Zu NUBEQA® sind zum derzeitigen Zeitpunkt keine wichtigen identifizierten Risiken bekannt. Alle bislang identifizierten Risiken werden als nicht wichtig eingestuft und im Rahmen der folgenden routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung behandelt:

- spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zur korrekten Anwendung, finden sich in der Packungsbeilage und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics, SmPC*), die sich an Patienten und medizinisches Fachpersonal richten;
- der rechtliche Status des Medikaments - die Art und Weise der Bereitstellung des Medikaments an den Patienten (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann dazu beitragen, dessen Risiken zu minimieren.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden Informationen über Nebenwirkungen kontinuierlich erhoben und regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des periodischen Nutzen-Risiko-Bewertungsberichts/ des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts, damit gegebenenfalls sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten dar.

Falls wichtige Informationen, welche die sichere Anwendung von NUBEQA® beeinträchtigen können, noch nicht verfügbar sind, sind diese unter „fehlende Informationen“ im Folgenden aufgeführt.

Risikomanagement

In Tabelle 3-20 ist eine Übersicht zu den Sicherheitsproblemen dargestellt.

Tabelle 3-20: Übersicht der Sicherheitsprobleme

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge erhöhter Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung • Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit bedeutsamer kardiovaskulärer Vorerkrankung
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung • Krebs erzeugendes Potential
Quellen: EU-RMP NUBEQA® Abschnitt 3.1, Table 1: <i>Summary of safety concerns</i> [Bayer AG 2020a, European Medicines Agency (EMA) 2020]	

Pharmakovigilanzplan

Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Mit NUBEQA[®] wurden keine wichtigen Risiken identifiziert. Für wichtige potentielle Risiken und fehlende Informationen von NUBEQA[®] gibt es routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die in den entsprechend beschriebenen und bei BAYER vorhandenen Pharmakovigilanz-Verfahren durchgeführt werden. Diese Routinetätigkeiten schließen die Erhebung, Nachbeobachtung, Auswertung und beschleunigte Meldung von Einzelfallberichten, das laufende Überwachen und die Signaluntersuchung sowie die Erstellung von regelmäßigen Nutzen-Risiko-Bewertungsberichten/ regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten ein.

Follow-up-Fragebögen zu spezifischen Nebenwirkungen

Es gibt gezielte Follow-up-Fragebögen zu NUBEQA[®]:

- Fragebogen zum Einsatz bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in der Vorgeschichte
- Fragebogen zum Einsatz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in der Vorgeschichte
- Fragebogen bei Herzerkrankungen

Andere Arten routinemäßiger Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Aktualisierungen zu wichtigen potentiellen Risiken und fehlenden Informationen werden in jedem regelmäßigen Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht/ regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht vorgelegt, falls neue sicherheitsrelevante Informationen während der Berichtsperiode eingehen.

Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Kategorie 3 – Studien zur Bewertung des krebserzeugenden Potentials bei Mäusen

Kurzbezeichnung und Titel der Studie:

- 28-tägige orale Dosisfindungs-Toxizitätsstudie an CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic Wildtyp [rasH2] transgenen Mäusen
- 26-wöchige i.g. Onkogenitätsstudie an CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic-Mäusen

Rationale und Studienziele:

Die 4-wöchige Pilotstudie an Wildtyp-Mäusen wird durchgeführt, um Daten über das Sicherheitsprofil und die Toxikokinetik in diesem Mäusestamm zu erhalten, um so die Dosisauswahl für die Zulassungsstudie an CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-Mäusen zu unterstützen. In der Pilotstudie wird die allgemeine Verträglichkeit auf Grundlage des Körpergewichts, der klinischen Pathologie und der Nekropsiedaten bewertet werden. Darüber hinaus wird die Toxikokinetik für die getesteten Dosierungsstufen bewertet werden.

Die 26-wöchige pivotale Studie wird durchgeführt, um das krebserzeugende Potential von Darolutamid bei CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic-Mäusen zu bewerten. In der Hauptstudie wird die

Tumorinzidenz bei mit Darolutamid behandelten CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic-Mäusen im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrollgruppe untersucht werden.

Meilensteine:

Berichtsentwurf der Pivotalstudie: Ende 2021

Finaler Bericht der Pivotalstudie: Mitte 2022

Übersichtstabelle zu zusätzlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Tabelle 3-21: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fällig am
Kategorie 1 – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Marktzulassung sind.				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen darstellen.				
Keine				
Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Studie zur Bewertung des krebserzeugenden Potentials bei Mäusen Geplant	In der Pilotstudie wird die allgemeine Verträglichkeit auf der Grundlage des Körpergewichts, der klinischen Pathologie und der Nekropsiedaten bewertet werden. Darüber hinaus wird die Toxikokinetik für die getesteten Dosisstufen bewertet werden. In der Hauptstudie wird die Tumorinzidenz bei mit Darolutamid behandelten CByB6F1 Tg(HRAS)2Jic-Mäusen im Vergleich zu einer Vehikel-Kontrollgruppe untersucht werden.	<u>Fehlende Informationen:</u> Krebserzeugendes Potential	Berichtsentwurf Finaler Bericht	Ende 2021 Mitte 2022
Quelle: EU-RMP NUBEQA® Abschnitt 3, Table 1: <i>Ongoing and planned additional Pharmacovigilance Activities</i> [Bayer AG 2020a]				

Maßnahmen zur Risikominimierung

In Tabelle 3-22 findet sich eine Darstellung der routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung nach wichtigen identifizierten Risiken.

Tabelle 3-22: Tabellarische Darstellung wichtiger Risiken und fehlender Informationen sowie aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtiges potenzielles Risiko: Anwendung bei Patienten mit schwerer und mäßiger Leberfunktionsstörung	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Es ist unklar, ob Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zur allgemeinen Zielpopulation unter Exposition gegenüber Darolutamid ein höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben.</p> <p>Patienten mit aktiver viraler Hepatitis, aktivem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), chronischer Lebererkrankung oder mit Screening-Werten von Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) $\geq 2,5x$ ULN, Gesamtbilirubin $\geq 1,5x$ ULN (ausgenommen Patienten mit der Diagnose Gilbert-Syndrom) waren nicht für den Einschluss in die pivotal Phase-III-Studie 17712 (ARAMIS) geeignet.</p> <p>Basierend auf den Daten mit Einzeldosen bei Nicht-Krebspatienten wurde bei 9 Probanden mit mäßiger Leberschädigung im Vergleich zu 10 gesunden Probanden (Studie 17721, unter Verwendung des Child-Pugh-Kategorisierungssystems für Leberfunktionsstörung), die in Alter und Körpergewicht übereinstimmten, ein 1,9-facher Anstieg der Darolutamidexposition AUC(0-48) beobachtet.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation zur fundierten Entscheidungsfindung:</u></p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u></p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Anwendung bei Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Vorerkrankung	

Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Die ADT-assoziierten Veränderungen der Körperzusammensetzung, der Lipide und der Insulinsensitivität stehen im Verdacht, das Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Störungen bei Prostatakrebspatienten zu erhöhen. Dennoch ist die allgemeine Evidenz widersprüchlich, und der Zusammenhang zwischen ADT und kardiovaskulären Störungen bleibt unklar.</p> <p>Patienten mit kürzlich (in den letzten 6 Monaten) erlittenem Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/instabiler <i>Angina pectoris</i>, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation, symptomatischer Herzinsuffizienz der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klasse III oder IV waren von der pivotalen klinischen Studie 17712 ausgeschlossen.</p> <p>Es ist unklar, ob Patienten mit kürzlich aufgetretenen relevanten kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Störungen (Progression) in Verbindung mit einer Darolutamidexposition haben.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	<p>Patienten mit klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/instabiler <i>Angina pectoris</i>, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß <i>New York Heart Association</i> (NYHA).</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation zur fundierten Entscheidungsfindung:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation zur fundierten Entscheidungsfindung:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.

	<u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine
Fehlende Informationen: Krebserzeugendes Potential	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Es wurden keine Kanzerogenitätsstudien gemäß den Empfehlungen der ICH-Richtlinie S9 durchgeführt, da die vorgeschlagene Indikation für Krebs im fortgeschrittenen Stadium gilt. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse von Studien zur chronischen Toxizität bei Verabreichung wiederholter Dosen an männlichen und weiblichen Ratten und Hunden bei einem Vielfachen bis zur 4- bis 5-fachen der therapeutischen Exposition keine Anzeichen einer <i>off-target</i>-Toxizität oder proliferativer Gewebläsionen, die auf ein Risiko sekundärer Neoplasien nach prolongierter Behandlung mit Darolutamid hindeuteten. Auch in einem Standardpaket von <i>in vitro</i>- und <i>in vivo</i>-Studien zeigte Darolutamid keine relevante Genotoxizität. Daher wurden weitere Tierstudien zur Beurteilung einer potentiellen Kanzerogenität von Darolutamid ursprünglich nicht für gerechtfertigt gehalten. Um dennoch das karzinogene Potential von Darolutamid weiter zu bewerten, werden zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten an nicht-klinischen Arten vorgeschlagen. In der vorgeschlagenen Studie der Kategorie 3 (eine Studie zur Beurteilung des karzinogenen Potentials bei Mäusen) werden die Effekte einer täglich oralen Verabreichung von Darolutamid über einen Zeitraum von 6 Monaten im tg-rasH2-transgenen Mausmodell untersucht.</p>
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation zur fundierten Entscheidungsfindung:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Keine vorgesehen.</p> <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<ul style="list-style-type: none"> Nicht-klinische Studie (Kategorie III) zur Beurteilung des karzinogenen Potentials bei Mäusen
Quellen: EU RMP NUBEQA® Abschnitt 3.2 [Bayer AG 2020a, European Medicines Agency (EMA) 2020]	

Entwicklungsplan nach der Zulassung

Klinische Studie 17712 (ARAMIS)

Ziel der Studie: Für die weitere Untersuchung der Wirksamkeit von Darolutamid bei erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer metastasierenden Erkrankung haben, sollte der Zulassungsinhaber (*Marketing Authorisation Holder*, MAH) den abschließenden Studienbericht einschließlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorlegen.

Nicht-klinische Studie

Ziel der Studie: Beurteilung des karzinogenen Potentials von Darolutamid an Mäusen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Zu 3.4.1

Die Angaben zu den Anforderungen stammen aus der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA® [Bayer AG 2020b].

Zu 3.4.2

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden aus dem Anhang II der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen [Bayer AG 2020c].

Zu 3.4.3

Für die Anforderungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von NUBEQA® wurden die Informationen aus dem Anhang II der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen [Bayer AG 2020c].

Zu 3.4.4

Die Informationen zum RMP stammen aus dem EU *Risk Management Plan* NUBEQA® Version 0.5 vom 02. April 2020 sowie der zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers ebenfalls im EPAR auf der Homepage der EMA dazu veröffentlichten Zusammenfassung [Bayer AG 2020a, European Medicines Agency (EMA) 2020]. Zusätzlich wurden, falls nötig,

entsprechende Information aus der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA[®] entnommen [Bayer AG 2020b].

Zu 3.4.5

Nicht zutreffend.

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. Bayer AG. EU Risk Management Plan (RMP) - NUBEQA[®]; BAY 1841788 (Darolutamide); No. 0.5; Date of Report: 02 APR 2020. 2020a.
2. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA[®] 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2020. 2020b. <https://www.fachinfo.de/> (aufgerufen am 07.04.2020).
3. Bayer AG. Produktinformation (EU) zu NUBEQA[®] (Darolutamid) inkl. Anhänge I bis III zum European Public Assessment Report (EPAR) zu NUBEQA[®]; Stand vom 27.03.2020. 2020c. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa> (aufgerufen am 07.04.2020).
4. European Medicines Agency (EMA). Summary of Risk Management Plan (RMP) for NUBEQA[®] (darolutamide); first published 01/04/2020. 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nubeqa-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf (aufgerufen am 15.04.2020).

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 3-23 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 3-23 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 3-23: 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)

Nicht zutreffend.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA[®] mit Stand 27.03.2020 sind keine ärztlichen Leistungen zu dessen Anwendung aufgeführt [Bayer AG 2020].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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.

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2020. 2020. <https://www.fachinfo.de/> (aufgerufen am 07.04.2020).