

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3A

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

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

Stand: 14.05.2020

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.....	10
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.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	42
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	49
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	74
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	74
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	93
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	103
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	104
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	119
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	121
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	123
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	124
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC (7)	14
Tabelle 3-2: Definitionen zur Beschreibung der verschiedenen Krankheitsstadien des Prostatakarzinoms	16
Tabelle 3-3: Übersicht der Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	20
Tabelle 3-4: Zusammenfassung der Studien mit Angaben zur Knochenmetastasen-freien/Metastasen-freien Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	23
Tabelle 3-5: Vorhersage des Risikos eines positiven Knochenscans auf der Basis einer Voruntersuchung des PSA-Wertes und der PSA-Verdopplungszeit (63)	27
Tabelle 3-6: Verwendete Definitionen des Hochrisiko-nmCRPC in klinischen Studien	31
Tabelle 3-7: Übersicht über in Deutschland zugelassene Substanzen zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC	34
Tabelle 3-8: Zusammenfassung Empfehlungen aus Leitlinien zur Behandlung des nmCRPC	38
Tabelle 3-9: Zusammenfassung verfügbarer Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für Deutschland aus der Datenbankabfrage des RKI (98, 99)	46
Tabelle 3-10: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016 (100, 93)	47
Tabelle 3-11: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz sowie 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2024	48
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-13: Zusammenfassung verfügbarer Quellen zur Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)	53
Tabelle 3-14: Zusammenfassung verfügbarer Quellen zur Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms bei Vorliegen der Kastrationsresistenz	55
Tabelle 3-15: Herleitung der Zielpopulation des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms auf Basis der 5-Jahres-Prävalenz	59
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	60
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	83

Tabelle 3-21: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enzalutamid.....	86
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels	87
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	92
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	93
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind	117
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	121
Tabelle 3-29: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	121
Tabelle 3-30: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	122
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Progression des Krankheitsstatus beim Prostatakarzinom.....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur Knochenmetastasierung oder Tod gemäß PSA-Verdopplungszeit	22
Abbildung 3: (A) Relatives Risiko für das BMFS in Abhängigkeit der PSADT bei nmCRPC-Patienten* (Placebo-Arm); (B) Anteil an Patienten (Placebo-Arm) mit BMFS für die Gesamtpopulation sowie PSADT-Subgruppen	27
Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit für das Metastasen-freie Überleben basierend auf einer PSADT < 10 Monate versus ≥ 10 Monate nach einer radikalen Prostatektomie (p < 0,001).....	28
Abbildung 5: Prostatakarzinom-spezifische Überlebenskurve nach Zeitpunkt eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie	29
Abbildung 6: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen für die Jahre 1999–2016 in Deutschland	43
Abbildung 7: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C61) des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016/2017 je 100.000 (alter Europastandard), Prognose (Inzidenz) bis 2020	44
Abbildung 8: Altersspezifische Erkrankungsrate des Prostatakarzinoms je 100.000 Einwohner, ICD-10 C61, Deutschland 2015 – 2016	45
Abbildung 9: Übersicht über die Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC	50
Abbildung 10: Übersicht über die Anzahl an Patienten in unterschiedlichen Zielgrößen (modifiziert nach (64))	57

Abkürzungsverzeichnis

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

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

Abkürzung	Bedeutung
OATP	<i>Organic anion-transporting polypeptide</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PC	Prostatakarzinom
PCa	Prostatakarzinom
PCWG3	<i>Prostate Cancer Working Group 3</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PS	<i>Performance Status</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA-Verdopplungszeit
PSMA	Prostata-spezifische Membran-Antigen
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
THIN	<i>The Health Improvement Network</i>
TNM	<i>Tumor / Node / Metastasis</i>
UGT	<i>Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase</i>
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
US	<i>United States</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom“ (1) leitete Astellas im Rahmen der Erstbewertung (Vorgangsnummer: 2018-12-01-D-411) das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ab. (2, 3)

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 gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 10. August 2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-107). (4) Hinsichtlich der Festlegung der ZVT kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 10.08.2017 zu folgendem Ergebnis:

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

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

Die Geschäftsstelle erläutert, dass unter einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden wird. (4)

Der Indikationstext der Zulassung lautet folgendermaßen:

„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.“ (1)

Die Konkretisierung des Zulassungstextes hinsichtlich Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung hatte keinerlei Auswirkungen auf die vom G-BA festgelegte ZVT.

Den Beschluss für Enzalutamid in der vorliegenden Indikation vom 16.05.2019 befristete der G-BABis zum 15.05.2020. (5) Gemäß den tragenden Gründen sollen im Rahmen des Befristungsdossiers die Ergebnisse der 3. Interimsanalyse (nach 440 Todesfällen) der Studie PROSPER dargelegt werden. (6)

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.

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der ZVT wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 10. August 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-107) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, die Tragenden Gründe sowie der Beschluss des Verfahrens zu Enzalutamid (Vorgangsnummer: 2018-12-01-D-411) und das Modul 3A der Ersteinreichung zu Enzalutamid herangezogen. (4, 2, 6, 5)

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
2. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 3 A Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom [online]. Stand: 19.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2783/2018-11-19_Modul3A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 25.01.2020]. 2018.
3. Astellas Pharma GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. Enzalutamid (Xtandi™). Stand: 30.05.2017. 2017.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019 [online]. Stand: 16.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3784/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_BAnz.pdf [Zugriff: 26.11.2019]. 2019.
6. 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: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019 [online]. Stand: 16.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf [Zugriff: 26.11.2019]. 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation des vorliegenden Befristungsdossiers besteht aus erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einem hohen Risiko zur Entwicklung von Metastasen (Hochrisiko-nmCRPC).

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse des Mannes. Es stellt die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar. Für das Jahr 2020 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) 61.200 Neuerkrankungen. Gleichzeitig ist das Prostatakarzinom auch die zweithäufigste krebsbezogene Todesursache bei Männern und war allein im Jahr 2017 für 14.318 Sterbefälle verantwortlich. (1) Die Ursachen des Prostatakarzinoms sind bis heute weitgehend unklar. Das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, steigt z. B. mit zunehmendem Alter und bei familiärer Disposition. (2, 3) Über 80 % der betroffenen Männer haben bei Diagnose ein Lebensalter von 60 Jahren überschritten. (4)

Wichtigste Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom sind die TNM-Klassifikation, das prostataspezifische Antigen (PSA-Wert) sowie der *Gleason-Score*. (5, 6)

Die Einstufung von Ausdehnung und Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms wird nach der sogenannten TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien vorgenommen. Dabei steht „T“ für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, „N“ für die Beteiligung von Lymphknoten und „M0“ für das Fehlen von Fernmetastasen bzw. „M1“ für das Vorhandensein von Metastasen. Diese werden mit Buchstaben und Ziffern weiter präzisiert. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors wird unterschieden zwischen „Tumor klein und nicht tastbar“ (T1), „Tumor auf die Prostata lokal beschränkt“ (T2), „Tumor erstreckt sich über die Prostatakapsel hinaus“ (T3) und der „Tumor geht in andere Gewebe über“ (T4) (siehe Tabelle 3-1). (7)

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC (7)

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

„Die Stadien T1-2 N0 M0 werden unter der Bezeichnung *lokal begrenztes Prostatakarzinom* zusammengefasst. Das *lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom* umfasst die Stadien T3-4 N0 M0. Die Stadien N1 und/oder M1 werden als *fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom* bezeichnet.“ (3) Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (Stadium T1-2 N0 M0) kann bei langsam progredientem Verlauf über einige Jahre unbemerkt bestehen. Die relative Überlebenswahrscheinlichkeit wird für die Jahre 2015–2016 mit 89 % über fünf Jahre bzw. 88 % über zehn Jahre angegeben. (8, 1)

Das PSA ist ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert wird und dem Ejakulat beigemischt ist. Seine Bildung wird von Androgenen gesteuert. Ein hoher PSA-Wert gilt als Hinweis auf krankhafte Veränderungen der Prostata (gut- oder bösartige). (9) Ein Karzinom kann jedoch bei jedem Wert – auch bei normalen Werten – vorliegen. Trotzdem besitzt der PSA-Wert klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. (3) Der PSA-Wert und die PSA-Kinetik sind mit dem Risiko der Krankheitsprogression sowie Mortalität assoziiert. (10) (weitere Ausführungen zum PSA siehe unter „Charakterisierung der Patienten mit Hochrisiko-nmCPRC“ sowie „Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium“, ab S. 18ff)

Neben der TNM-Klassifizierung kann der Tumor auch durch andere Einstufungssysteme beschrieben werden. (11) Der *Gleason-Score* wird zur histologischen Beurteilung verwendet und gibt, auf der Basis einer mikroskopischen Untersuchung, den Entdifferenzierungsgrad des Tumorgewebes an (Grad 1 am besten differenzierte Tumorzellen und Grad 5 am schlechtesten differenzierte Tumorzellen). Ein hoher Wert geht mit einer schlechteren Prognose einher. (12)

Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)

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

Nach einer Behandlungszeit von 1–3 Jahren mittels ADT kann es zu einem Tumorprogress kommen und das Prostatakarzinom wird kastrationsresistent. (13)

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist generell gekennzeichnet durch den Anstieg des PSA-Spiegels, trotz eines Testosteronspiegels unter Kastrationslevel. (14, 15) Zudem repräsentiert es ein Krankheitsspektrum, welches Patienten ohne Metastasen oder Symptome bis hin zu Patienten mit Metastasen und einer signifikanten Schwächung aufgrund von Tumorsymptomen beinhaltet. (14) Die *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) definieren in ihrer gemeinsamen Leitlinie das kastrationsresistente Prostatakarzinom folgendermaßen:

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

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

oder

- Radiographische Progression: Neuauftreten von ≥ 2 Knochenmetastasen oder Vergrößerung von Weichteilmetastasen nach *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien. (6)

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

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

Art der Erkrankung	Definition
Lokales Prostatakarzinom	Der Tumor befindet sich vollständig in der Prostata und hat sich nicht im Körper verteilt. (16)
Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	Das Karzinom hat sich über die Kapsel der Prostata hinweg ausgebreitet und möglicherweise in die folgenden Lokalisationen verteilt: (16) • Gewebe um die Prostata • Samenblasen • Körperorgane in der Umgebung sowie zum Beispiel Rektum oder Blasen Hals • Lymphknoten nahe der Prostata kapsel
Hormonsensitives Prostatakarzinom (HSPC) (nicht-metastasiert und metastasiert)	• Das Prostatakarzinom spricht noch auf eine ADT an (17), in An- oder Abwesenheit von Metastasen. • Es kann auch als kastrationssensitives oder nicht-kastriertes Prostatakarzinom bezeichnet werden. (17-20)
Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)	Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist definiert als Progression der Erkrankung trotz eines Kastrationsniveaus von Testosteron und kann vorliegen als eine oder jegliche Kombination eines kontinuierlichen Anstiegs des Serum-PSA-Spiegels, einer Progression der vorhandenen Erkrankung, oder dem Auftreten von neuen Metastasen. (21) • <u>Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)</u> • Biochemische Progression trotz eines Testosteronserumspiegels von < 50 ng/dl - o Biochemische Progression: Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen > 50 % über dem Nadir liegen und PSA-Wert > 2 ng/ml. (22) • Radiographischer Nachweis über das Nichtvorhandensein von Metastasen gemäß PCWG3 (15, 23)^a

Art der Erkrankung	Definition
	• <u>Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)</u> • Biochemische Progression trotz eines Testosteronserumspiegels von < 50 ng/dl und radiologisch nachweisbare Metastasen: • Biochemische Progression: Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen > 50 % über dem Nadir liegen und PSA-Wert > 2 ng/ml. • Radiographische Progression: Neuauftreten von ≥ 2 Knochenmetastasen oder Vergrößerung von Weichteilmetastasen nach <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST)-Kriterien. (22)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HSPC: Hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>. a: durch den breiteren Einsatz innovativer bildgebender Verfahren, wie z. B. PSMA-PET, befindet sich die Radiologie zur Identifizierung von Metastasen derzeit im Wandel. Anhand neuerer Technologien können Metastasen bzw. kleinste Metastasenherde bereits zu einem viel früheren Zeitpunkt identifiziert werden.	

Wie Abbildung 1 verdeutlicht, ist das nmCRPC ein klinisch deutlich abgegrenztes Krankheitsstadium, auch wenn nicht alle am Prostatakarzinom erkrankten Männer dieses Krankheitsstadium über die Zeit ihrer Erkrankung durchlaufen.

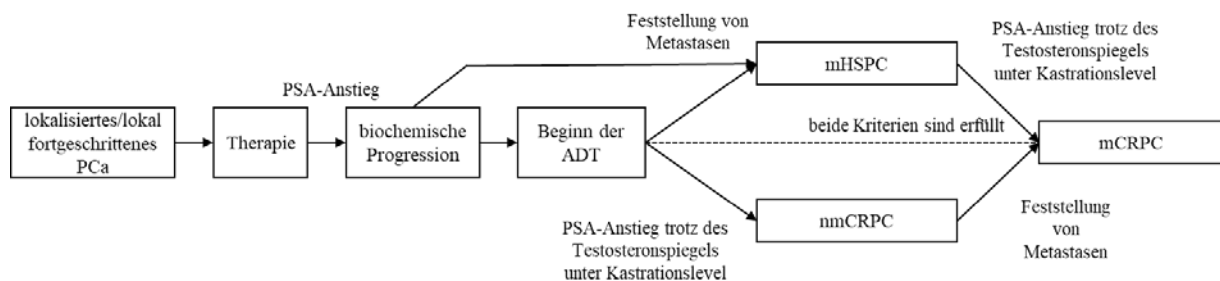


Abbildung 1: Progression des Krankheitsstatus beim Prostatakarzinom

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HSPC: Hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: Metastasiertes Hormonsensitives Prostatakarzinom; PCa: Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; Quelle: modifiziert und übersetzt nach (15)

Im Fall einer biochemischen Progression der Erkrankung nach lokaler Therapie werden die Patienten in der Regel mittels einer ADT behandelt. (24, 25) Zunächst handelt es sich um ein hormonsensitives Prostatakarzinom (HSPC). (26) Ein Großteil der Patienten, die einen Progress nach einer lokalen Therapie erfahren, weisen keine Metastasen auf. (25) Kjölhede et al. (2015) berichten, dass Metastasen bei 28 % der Patienten mit biochemischer Progression nach vorangegangener radikaler Prostatektomie auftreten. (27) Die ADT als alleinig angewandte Behandlungsmethode zeigt keine kurative Wirkung, deshalb erfährt ein Teil der Patienten mit

nicht-metastasiertem HSPC einen Progress und wird resistent gegenüber der Kastration. Das bedeutet, dass sich bei diesem Patientenkollektiv die Erkrankung zu einem nmCRPC entwickelt. (25) Männer mit nmCRPC weisen dabei eine schlechtere Prognose und ein höheres Risiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen auf als im hormonsensitiven Stadium. (28) Treten bei der Patientengruppe mit nmCRPC Metastasen auf, liegt ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor. Patienten mit biochemischer Progression, welche noch keine Kastrationsresistenz aufweisen, aber Metastasen entwickeln, erfahren einen Progress zu einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom.

Welches Krankheitsstadium bei den Patienten nachgewiesen werden kann, ist dabei abhängig von der verwendeten Diagnostik. So lassen sich bei Verwendung der seit kurzem verfügbaren prostataspezifischen Membranantigen-Positronen-Emissions-Tomographie (PSMA-PET) aufgrund der höheren Sensitivität im Vergleich zu den Standarddiagnostika (CT und MRT) bereits viel früher Metastasen identifizieren.

Derzeit ist jedoch kein fixer zeitlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Metastasen und der Entstehung der Kastrationsresistenz nachgewiesen – abhängig von der Behandlungspraxis können sowohl Metastasen als auch Kastrationsresistenz zuerst auftreten. Ein früher Beginn einer Kastrationstherapie kann zu einer Resistenz vor der Entwicklung von Metastasen führen. Dagegen kann eine späte Initiierung einer Kastrationstherapie bedeuten, dass die Patienten bereits weiter in der Krankheitsprogression sind und folglich eine höhere Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins von Metastasen zum Zeitpunkt des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms aufweisen. (29)

Charakterisierung der Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC

Wird ein CRPC diagnostiziert, so wird lediglich bei einer geringen Anzahl an Patienten (circa < 20 %) eine nicht-metastasierte Erkrankung festgestellt. (30)

Bis zu den Zulassungen von Enzalutamid (23.10.2018), Apalutamid (14.01.2019) und Darolutamid (27.03.2020) zur Behandlung von Patienten mit HochrisikonmCRPC durch die Europäische Kommission (31-33), untersuchten nur sehr wenige klinische Studien das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom. Da jedoch das Stadium des nmCRPC seit einiger Zeit als eine neue relevante Zielindikation des CRPC betrachtet wird (34), liegt zunehmend mehr Evidenz in diesem Patientenkollektiv vor.

Bezüglich der Lebenserwartung dieses Patientenkollektivs stehen auf Basis der Fachliteratur nur limitierte Informationen zur Verfügung. So können Hinweise zu den Patienten mit einem nmCRPC vor allem aus klinischen Studien gewonnen werden (siehe Tabelle 3-3). Ungeachtet dessen ist zu berücksichtigen, dass das Patientenkollektiv mit einem Hochrisiko-nmCRPC bereits als nicht kurativ behandelbar einzustufen ist, wodurch die Überlebenserwartung einer zeitlichen Begrenzung unterliegt.

In der klinischen Studie von Smith et al. (2012) wurde ein medianes Überleben von 44,8 Monaten bei Placebo-behandelten Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC beobachtet. (35) Die zur spezifischen Zulassung im Hochrisiko-nmCRPC führenden randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zu Enzalutamid und Apalutamid zeigten im Studienarm der Placebo-behandelten Patienten ein medianes Gesamtüberleben von 56,3 Monaten (Enzalutamid; 3. Datenschnitt) bzw. 39,0 Monaten (Apalutamid; 1 Datenschnitt). In der Zulassungsstudie zu Darolutamid war der Median hingegen noch nicht erreicht (1. Datenschnitt). (36-43) Da die medianen Überlebenszeiten jedoch abhängig vom jeweiligen Datenschnitt sowie der zugrunde liegenden Beobachtungsdauer sind, werden nachfolgend die verfügbaren Überlebensdauern verglichen.

Auswertungen von klinischen Studien aus dem Jahr 2011 und früher zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben im Patientenkollektiv mit nmCRPC (nicht näher charakterisiert) im Placebo-Arm nach zwei Jahren bei rund 20 % liegt, welches einer Überlebensdauer von 80 % entspricht (siehe Tabelle 3-3). (44-46) In den Zulassungsstudien zu Enzalutamid und Apalutamid, welche jeweils Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC untersuchten, liegen die Überlebenswahrscheinlichkeiten im Placebo-Arm nach zwei Jahren bei 87 % bzw. 88,4 % Bei Betrachtung der Überlebenswahrscheinlichkeiten in den derzeit verfügbaren Folgejahren ist erkennbar, dass sich diese zunehmend verringern. So beträgt die 3-Jahres-Überlebensdauer in der Zulassungsstudie zu Darolutamid (Hochrisiko-mHSPC) 73 %, in der Enzalutamid-Studie noch 71 % sowie in der Studie zu Apalutamid nach drei Jahren 75,5 % bzw. nach vier Jahren nur noch 65 %. (36-43)

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie der begrenzten Überlebensdauer, welche sich insbesondere in den rückläufigen Überlebensraten der gegenwärtigen Zulassungsstudien der spezifischen Behandlungsoptionen widerspiegelt, weist das Gesamtüberleben in diesem Krankheitsstadium auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz eine große Relevanz auf. Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass neben der Vermeidung bzw. Hinauszögerung von Metastasen beim Hochrisiko-nmCRPC insbesondere der frühzeitige Einsatz von überlebensverlängernden medikamentösen Behandlungsoptionen indiziert ist.

Tabelle 3-3: Übersicht der Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Median/ Rate
Überleben bei Vorliegen des nmCRPC			
(35)	Studie mit 1.432 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten mit hohem Risiko für Knochenmetastasen <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes von Denosumab auf die Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit	Mediane Überlebensdauer (inklusive der Todesfälle während der Studie und Nachbeobachtungsperiode) bei Placebo-behandelten Patienten	44,8 Monate
(44)	Wirksamkeit und Sicherheit von Zibotentan gegenüber Placebo beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Überlebensrate von Placebo-behandelten nmCRPC-Patienten nach 2 Jahren	ca. 80 %
(45)	Untersuchung von 331 Placebo-behandelten Patienten aus einer randomisierten klinischen Studie mit nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Überlebensrate von Placebo-behandelten nmCRPC-Patienten nach 2 Jahren	ca. 80 %
(46)	Untersuchung von 201 Placebo-behandelten Patienten aus einer randomisierten klinischen Studie mit nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Überlebensrate von Placebo-behandelten nmCRPC-Patienten nach 2 Jahren	ca. 80 %
(36-38)	Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid gegenüber einer ADT beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Mediane Überlebensdauer des Placebo-Arms (3. Datenschnitt)	56,3 Monate
		Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr	97 %
		Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren	87 %
		Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren	71 %

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Median/ Rate
(39-41)	Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid gegenüber einer ADT beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Mediane Überlebensdauer des Placebo-Arms (1. Datenschnitt) Überlebenswahrscheinlichkeit nach 1 Jahr Überlebenswahrscheinlichkeit nach 2 Jahren Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren Überlebenswahrscheinlichkeit nach 4 Jahren	39,0 Monate 97,3 % 88,4 % 75,5 % 65 %
(42, 43)	Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid gegenüber einer ADT beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Mediane Überlebensdauer des Placebo-Arms (1. Datenschnitt) Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren	n. e. 73 %
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; n. e.: Nicht erreicht; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.			

Insgesamt kann das Stadium des nmCRPC als ein heterogenes Krankheitsstadium angesehen werden, da einige Männer ein langsames Voranschreiten der Erkrankung aufweisen, andere jedoch eine raschere Krankheitsprogression sowie über den Krankheitsverlauf die Entwicklung von Metastasen erfahren. (15) Dies bedeutet, dass im Stadium des nmCRPC zwischen Patienten mit einem niedrigen (langsames Voranschreiten) bzw. hohen Risiko (rasche Progression) für eine Metastasierung unterschieden werden muss (siehe Unterabschnitt „Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium“).

Diese Heterogenität zeigt sich auch in der Spanne verfügbarer Angaben bezüglich der Zeit bis zur Metastasierung. In drei Studien deuten die Placebo-Behandlungsarme (zu den Studiencharakteristika siehe Tabelle 3-4) darauf hin, dass die mediane Knochenmetastasen-freie Zeit (Zeit bis zum ersten Auftreten von Knochenmetastasen oder Tod) bei 25–30 Monaten liegt. (45, 46, 35) Die Studie von Smith et al. (2012) untersuchte dabei ausschließlich Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen (definiert als PSA-Wert ≥ 8 ng/ml und/oder eine PSA-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten), welche meistens eine der ersten Metastasen-Lokalisationen beim CRPC darstellt. (47, 35) Betrachtet man sich die Placebo-Arme der Zulassungsstudien zu Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid, welche jeweils ausschließlich Hochrisiko-Patienten auf Basis der PSA-Verdopplungszeit (PSADT) ≤ 10 Monate umfassten, so war die Metastasen-freie Zeit im Median mit 14,7–18,4 Monate deutlich niedriger. Neben dem Einschluss von Patienten mit einem hohen Risiko wurden innerhalb des Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

im Vergleich zu den älteren Studien nicht nur Knochenmetastasen als Ereignisse gewertet. (37, 40, 42)

Der Einfluss der PSADT in Bezug auf das Risiko für die Entwicklung einer Knochenmetastase konnte bereits im Rahmen einer Subauswertung zur Studie von Smith et al. (2012) nachgewiesen werden. (48) Aus diesen Ergebnissen ließ sich schlussfolgern, dass Patienten mit einer kürzeren PSADT ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Knochenmetastase (siehe auch Abbildung 2 einschließlich der Berücksichtigung von Todesfällen) besitzen. (46, 48)

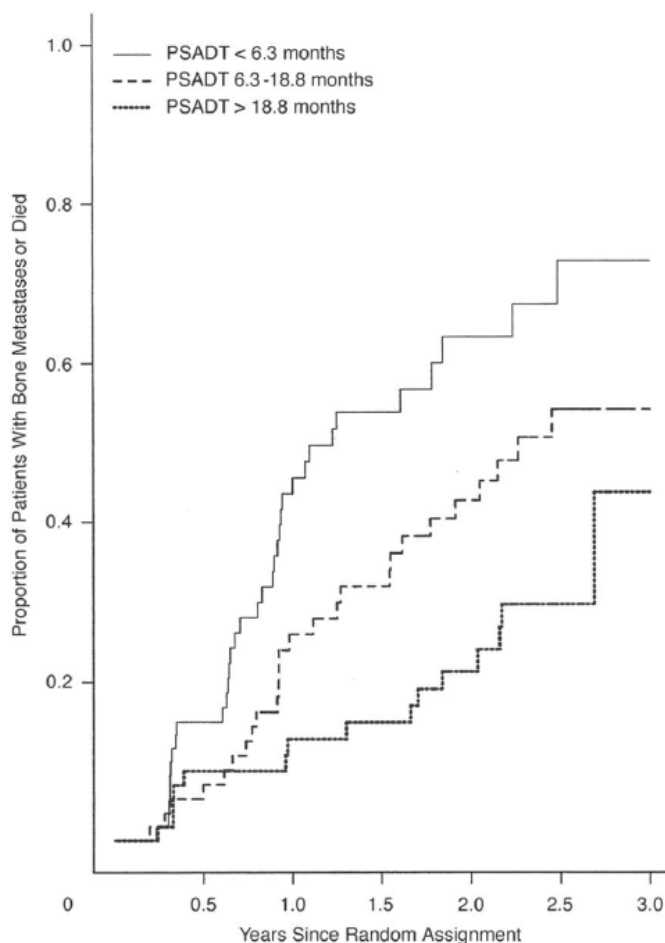


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur Knochenmetastasierung oder Tod gemäß PSA-Verdopplungszeit

Quelle: entnommen aus (46)

Weiterhin zeigte sich in den Studien von Smith et al., dass Knochenmetastasen bei 33–46 % der Patienten nach zwei Jahren aufgetreten sind. (46, 35) Auch gemäß der Publikation von Tombal et al. (2012) ist bei 33 % der Patienten mit nmCRPC-Diagnose zu erwarten, dass diese innerhalb von zwei Jahren Metastasen entwickeln, was einer Knochenmetastasen-freien Überlebensrate von 67 % nach zwei Jahren entspricht. (25) Gemäß einer retrospektiven

Datenanalyse lag die Metastasen-freie Überlebensrate nach zwei Jahren des CRPC bei 65 %. (28) Im Unterschied dazu weisen nach zwei Jahren die Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC in den Zulassungsstudien zu Enzalutamid und Apalutamid noch eine Knochenmetastasen-freie/Metastasen-freie Überlebensrate von gerade mal 32,6 % bzw. 34,0 % auf (siehe auch Tabelle 3-4). (36, 39)

Tabelle 3-4: Zusammenfassung der Studien mit Angaben zur Knochenmetastasen-freien/Metastasen-freien Überlebenszeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil bzw. Median
Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit			
(28)	Retrospektive Studie einer Krankenhauskohorte (<i>Shared Equal Regional Cancer Hospital cohort</i>) mit 458 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten <u>Ziel:</u> Identifizierung von Prädiktoren für die Zeit bis zur Metastase	Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit nach: 1 Jahr 2 Jahren 3 Jahren 4 Jahren 5 Jahren seit Diagnose des CRPC	79 % 65 % 52 % 47 % 41 %
(46)	Studie mit 201 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes von Zolendronsäure auf die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase	Mediane Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit in Monaten	30 Monate
(45)	Studie mit 331 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes auf die Zeit bis zur ersten Knochenmetastase	Mediane Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit in Monaten	25 Monate
(35)	Studie mit 1.432 kastrationsresistenten Prostatakarzinom-Patienten mit hohem Risiko für Knochenmetastasen <u>Ziel:</u> Untersuchung des Effektes von Denosumab auf die Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit	Mediane Knochenmetastasen-freie Überlebenszeit in Monaten im Kontrollarm (Placebo)	25,2 Monate
(36, 37)	Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid gegenüber einer ADT beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Medianes Metastasen-freies Überleben des Placebo-Arms: Metastasen-freies Überleben nach 2 Jahren:	14,7 Monate 34,0 %

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil bzw. Median
(39, 40)	Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid gegenüber einer ADT beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Medianes Metastasen-freies Überleben des Placebo-Arms: Metastasen-freies Überleben nach 2 Jahren:	16,2 Monate 32,6 %
(42)	Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid gegenüber einer ADT beim nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Medianes Metastasen-freies Überleben des Placebo-Arms: Metastasen-freies Überleben nach 2 Jahren:	18,4 Monate n. a.
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; n. a.: Nicht verfügbar.			

Eine geringe Anzahl an Studien liegt auch in Bezug auf die Lebensqualität der Patienten mit nmCRPC vor. (49, 34) In der Studie von Tomaszewski et al. aus dem Jahr 2017 wurden die Anzeichen und Symptome der nmCRPC-Patienten und die Einflüsse auf das tägliche Leben in einem dreistufigen Prozess (Literaturreview, Ärzteinterviews und Patienteninterviews) untersucht. Die Patienteninterviews wurden dabei anhand der *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) PRO Good Research Practices Task Force Report* durchgeführt. Mittels der Literaturrecherche konnten maßgeblich Harn-, Darm- und sexuelle Symptome identifiziert werden. Die durch das Prostatakarzinom direkt resultierenden Harnwegssymptome sind unter anderem häufige Miktions-, Schwierigkeiten/Schmerzen beim Wasserlassen und Blut im Urin (Hämaturie). Die Ärzte merkten an, dass die häufigsten Symptome, welche von den Patienten berichtet werden, erektile Dysfunktion, Verlust an sexueller Lust oder Interesse, Inkontinenz, Harndrang und Hitzewallungen einschließen. In den Patienteninterviews wurde die hohe Häufigkeit einer erektilen Dysfunktion, Verlust der Libido, Harndrang und Inkontinenz bestätigt. Die seitens der Patienten am häufigsten zum Ausdruck gebrachten negativen Aspekte sind die Notwendigkeit einer Überwachung der Harnhäufigkeit, Beeinträchtigung/Beschränkung der täglichen Aktivitäten sowie die Frustration oder Angst über die Diagnose, die Symptome oder die Behandlung. Die Autoren schlussfolgern, dass die größten Bedenken, welche mit dem nmCRPC assoziiert sind, mit einer Entleerung der Blase und einer sexuellen Dysfunktion in Zusammenhang stehen. (34)

Zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist die Behandlung mit einer ADT weit verbreitet. (50) Zum Zeitpunkt der Zweitlinienbehandlung leiden diese Patienten nach einer ADT über einen langen Zeitraum hinweg bereits unter Hitzewallungen, Fatigue, sexueller Dysfunktion sowie – ebenfalls durch die ADT – an weiteren nicht näher charakterisierten Effekten auf kardiovaskuläre Erkrankungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Gesundheit und Kognition. Weiterhin erfahren die Patienten schädliche Einflüsse auf den Körperaufbau einschließlich des Verlusts an Muskelmasse sowie der Knochengesundheit. (51, 34) In einer weiteren Studie wird geschlussfolgert, dass eine ADT

das Risiko für eine Adipositas erhöht sowie die Insulin-Sensitivität erniedrigt. Damit einhergehend ist eine ADT mit einer höheren Inzidenz an Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. (52, 53) Darüber hinaus weisen Patienten, die mit einer ADT behandelt werden, ein um 23 % höheres Risiko für eine Depression und ein um 29 % höheres Risiko für eine stationäre psychiatrischen Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne ADT-Behandlung auf. Gleichzeitig ist das Risiko mit längerer Dauer einer ADT weiter ansteigend. (54)

In einer Studie von Hechmati et al. (2012) zeigte sich bei Patienten im nicht-metastasierten Stadium sowie mit hohem Risiko eine Metastase zu entwickeln (definiert als *Gleason-Score* ≥ 8 , oder PSA-Wert ≥ 8 ng/ml, oder PSADT ≤ 10 Monate, oder lokale Therapie zusätzlich zur systemischen Medikation) eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität, als bei denjenigen Patienten mit einem mCRPC. (49) Folglich ist es wichtig zu berücksichtigen, dass der Übergang zum mCRPC einen beträchtlichen negativen Einfluss auf die Lebensqualität mit sich bringt.

Die Progression vom nicht-metastasierten zum metastasierten Stadium ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden sowie mit einem höheren Mortalitätsrisiko. (55, 56) Dies konnte im Rahmen einer *Landmark*-Analyse innerhalb der Zulassungsstudie zu Apalutamid nachgewiesen werden, in der bei Patienten mit einem nmCRPC, die Fernmetastasen entwickelten, zu jedem betrachteten Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit zu Versterben vier- bis fünfmal höher war. (57) Weiterhin werden bei 80 % der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom Knochenmetastasen diagnostiziert, wodurch die betroffenen Patienten oftmals unter Schmerzen in den Knochen, Frakturen, Rückenmarkskompression, Wirbeleinbrüchen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts leiden. (58, 29) Das Vorhandensein von Knochenmetastasen führt häufig zur Notwendigkeit weiterer systemischer Behandlungsmethoden, inklusive der Chemotherapie. (10) Auch wenn eine Chemotherapie den Patienten mit CRPC Überlebensvorteile schafft und palliativ wirkt, kann sie schwächende oder sogar lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen, welche der Überwachung bedarf. (59)

Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung, bei Patienten die Progression der Erkrankung zu einem metastasierten Stadium hinauszuzögern, die Lebenserwartung zu verlängern sowie Symptome und Nebenwirkungen zu verringern. Dies spiegelt sich auch in den Aussagen der derzeit gültigen AWMF-Leitlinie wider: Ziele der Therapie im Krankheitsstadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (palliative Therapiesituation) sind „die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen.“ (3)

Risikofaktoren für die Progression zum metastasierten Krankheitsstadium

Angesichts der schlechten Prognose des metastasierten CRPC (60) sowie der nicht mehr kurativen Form des Prostatakarzinoms (15), ist es insbesondere wichtig, die Identifizierung derjenigen Patienten zu verbessern, bei welchen eine hohe Wahrscheinlichkeit existiert, dass sie einen Progress zur metastasierten Erkrankung erfahren. (61) Zudem ist eine Risikostratifizierung notwendig, um zu bestimmen, wie engmaschig Patienten beobachtet werden sollten, sodass diese so frühzeitig wie möglich lebensverlängernde Behandlungen erhalten und zum anderen Kosten unnötiger Bildgebungen von Patienten mit geringem Risiko vermieden werden können. (62)

Die drei in vorherigen Abschnitten angeführten Placebo-Studien an Männern mit nmCRPC deuten darauf hin, dass die wichtigsten Prädiktoren für einen positiven Nachweis einer Knochenmetastase der PSA-Wert sowie die PSA-Kinetik sind. (45, 46, 10) Sowohl der absolute PSA-Wert zu *Baseline* als auch die PSA-Kinetik sind mit dem Risiko der Krankheitsprogression sowie der Mortalität assoziiert. (10) Einige Studien, die in nmCRPC-Populationen durchgeführt wurden, zeigten, dass ein höherer PSA-Wert und/oder PSA-Geschwindigkeit (Anstieg des PSA-Wertes über die Zeit) sowie eine kürzere PSADT mit einer kürzeren Zeit bis zur Entwicklung einer Knochenmetastase korrelierten. (45, 46, 62, 63) Auch wenn manche dieser Studien die PSA-Geschwindigkeit untersuchten, wurden die PSA-Werte in Logarithmen transformiert, was mathematisch der Analyse der PSADT gleichzusetzen ist. (62)

Die PSADT ist ein wichtiges Merkmal für die Aggressivität des Prostatakarzinoms: Eine kürzere PSADT korreliert mit schlechteren Krankheitsresultaten in vielen verschiedenen Stadien der Erkrankung. (62) Die *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3* (PCWG3) empfiehlt, die PSA-Verdopplungszeit bei Patienten mit nmCRPC zu dokumentieren. Sie empfiehlt ebenso die Fokussierung der Arzneimittelentwicklung für Patienten mit kürzerer PSADT, welche das größte Risiko für die Entwicklung von diagnostizierbaren Metastasen oder Symptomen aufweisen, sowie letztendlich aufgrund des Tumors zu versterben. (23)

Moreira et al. (2015) entwickelten eine Tabelle, anhand welcher das Risiko eines positiven Knochenscans auf der Basis einer Voruntersuchung des PSA-Wertes und der PSADT vorhergesagt werden kann (siehe Tabelle 3-5). (63) Die Werte innerhalb der Tabelle geben dabei den positiven Anteil an Knochenscans wieder. Das Risiko für einen positiven Knochenscan steigt demnach mit kürzerer PSADT sowie mit dem Anstieg des PSA-Wertes.

Tabelle 3-5: Vorhersage des Risikos eines positiven Knochenscans auf der Basis einer Voruntersuchung des PSA-Wertes und der PSA-Verdopplungszeit (63)

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

In einer explorativen Analyse der Studiendaten zu Denosumab (120 mg) gegenüber Placebo wurde auf Basis von 1.432 Patienten mit nmCRPC der Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der PSADT mit dem Knochenmetastasen-freien Überleben (BMFS) untersucht. Auf Basis einer Auswertung im Placebo-Arm konnte gezeigt werden, dass eine kürzere PSADT mit einem kürzeren BMFS einhergeht (siehe Abbildung 3 (B)). Das Risiko Knochenmetastasen zu entwickeln oder zu versterben stieg zudem an, wenn die PSADT sich unter 8 Monate verringerte (siehe Abbildung 3 (A)). (10)

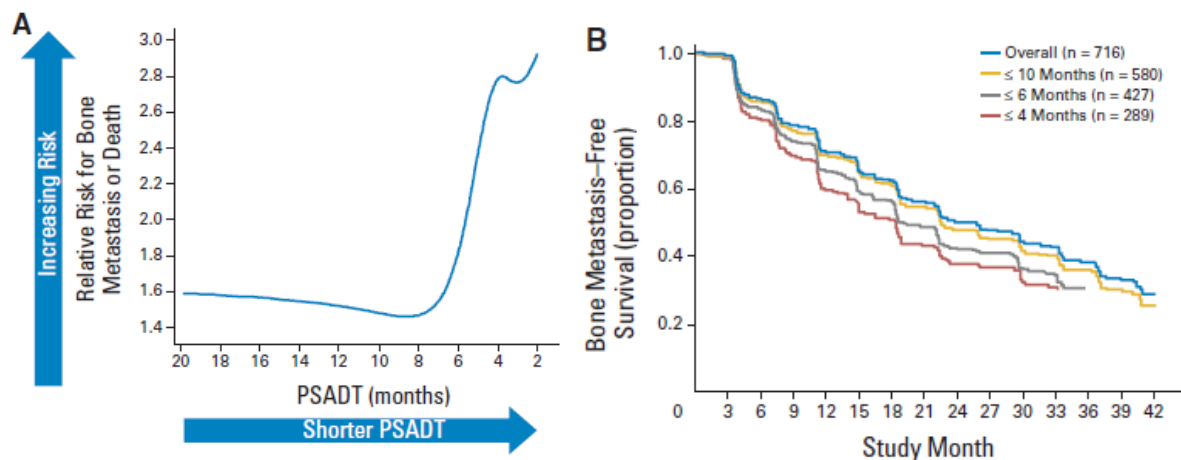


Abbildung 3: (A) Relatives Risiko für das BMFS in Abhängigkeit der PSADT bei nmCRPC-Patienten* (Placebo-Arm); (B) Anteil an Patienten (Placebo-Arm) mit BMFS für die Gesamtpopulation sowie PSADT-Subgruppen

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

Quelle: entnommen aus (10)

Wie sich der Abbildung 3 entnehmen lässt, war – verglichen mit der Gesamtpopulation (Median: 25,2 Monate [entnommen aus Publikation]) – das BMFS bei Patienten mit einer $PSADT \leq 10$ Monate ungefähr drei Monate (Median: 22,4 Monate [entnommen aus Publikation]) kürzer. Hinsichtlich der Patienten mit einer $PSADT \leq 6$ Monate war diese sogar sieben Monate (Median: 18,7 Monate) kürzer. (10) In einer Studie von Pound et al. zeigt sich auch bereits bei einer $PSADT < 10$ Monate versus ≥ 10 Monate ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des MFS (siehe Abbildung 4). (64)

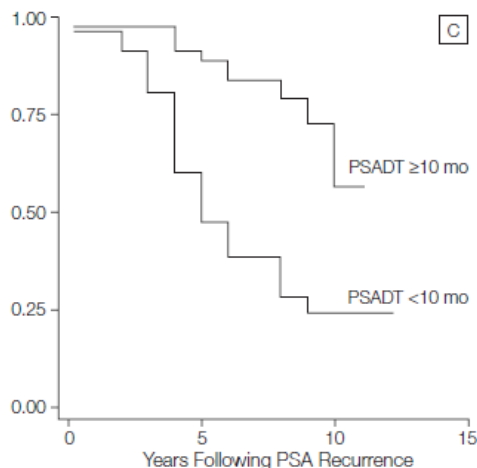


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit für das Metastasen-freie Überleben basierend auf einer $PSADT < 10$ Monate versus ≥ 10 Monate nach einer radikalen Prostatektomie ($p < 0,001$).

Quelle: entnommen aus (64)

In der Studie von Lin et al. wurde im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie basierend auf den Daten der *Optum Electronic Health Record* (EHR) Datenbank (2007–2016) die Beziehung zwischen der PSADT und des MFS sowie Gesamtüberlebens untersucht. Bei 901 identifizierten Patienten mit einem nmCRPC wurde eine mediane PSADT von 7 Monaten gemessen. Das MFS betrug 89 %, 60 % und 47 % in Jahr 1, Jahr 3 und Jahr 5. Männer mit einer $PSADT < 6$ und 6-18 Monaten wiesen dabei ein um 50 % höheres Risiko für eine kürzere Metastasen-freie Zeit als Männer mit einer $PSADT > 18$ Monate auf. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lag der Anteil bei 87 %, 64 % und 57 % im Jahr 1, Jahr 3 und Jahr 5. Auch hier war eine kürzere PSADT mit einem kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Männer mit nmCRPC und einer gleichzeitig kürzeren PSADT ein signifikant kürzeres MFS und Gesamtüberleben aufweisen, verglichen zu Männern mit einer längeren PSADT. Folglich ist die PSADT ein wichtiger Prädiktor einer Krankheitsprogression im Stadium des nmCRPC. (65)

Eine kurze PSADT sowie ein hoher *Gleason-Score* sind jedoch nicht nur mit einer kurzen Zeit bis zur Metastasierung assoziiert, sondern ebenfalls mit einer höheren prostatakarzinom-spezifischen Mortalität. Darüber hinaus stellt auch ein biochemisches Rezidiv innerhalb von

drei Jahren nach Operation ein Prädiktor für eine höhere prostatakarzinom-spezifische Mortalität dar (Abbildung 5). (66)

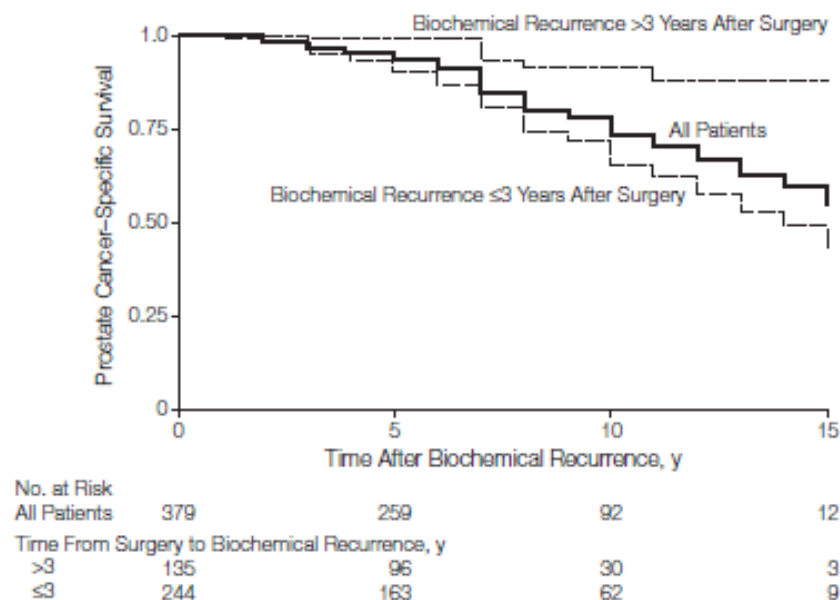


Abbildung 5: Prostatakarzinom-spezifische Überlebenskurve nach Zeitpunkt eines biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

Quelle: entnommen aus (66)

Die aktuelle Leitlinie der *Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence Group* empfiehlt für Patienten mit nmCRPC eine radiographische Beurteilung anhand konventioneller Bildgebungsverfahren sobald der PSA-Wert bei ≥ 2 ng/ml liegt. Bei fehlender Evidenz von Metastasen sollte die Bildgebung bei einem PSA-Wert von 5 ng/ml erneut angestrebt werden. Nachfolgende Bildgebungen werden mit jeder Verdopplung des PSA-Wertes empfohlen, basierend auf Untersuchungen im Abstand von drei Monaten. (67) Auch die *Canadian Urological Association* empfiehlt für die Patienten mit einer kürzeren PSADT (< 10 Monate) oder einem PSA-Wert > 20 ng/ml, und damit einhergehend einem höheren Risiko für die frühzeitige Entwicklung einer Metastase, eine häufigere Kontrolle mittels bildgebender Verfahren. Während die Patienten mit einer kurzen PSADT oder hohem PSA-Wert alle 3-6 Monate bildgebend untersucht werden sollen, ist die Frequenz bei den Patienten mit einer längeren PSADT (> 10 Monate) mit 6-12 Monate geringer. (68) Bis Techniken verfügbar sind, welche eine bessere Beurteilung des Risikos der Progression der Erkrankung zu Metastasen in nmCRPC-Patienten ermöglichen, sollte die Kinetik des PSA sorgfältig überwacht werden. (69)

Eine einheitliche Definition des Hochrisiko-nmCRPC war lange Zeit nicht verfügbar. Es wurde angeführt, dass der PSA-Wert und die PSADT mit der Zeit bis zur Knochenmetastasen-freien

Zeit assoziiert sind und diese Faktoren herangezogen werden können, um zu entscheiden, wann die Patienten hinsichtlich einer metastasierten Erkrankung beurteilt werden sollen. (6) Oftmals orientierte sich eine Hochrisiko-Erkrankung an den Studien von Smith et al, in denen sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer Metastase bei einer PSADT von kleiner als 10 Monaten zeigte (siehe auch Abbildung 3 (A)). Die Tabelle 3-6 gibt eine Übersicht über die in den Studien herangezogene Definition des Hochrisiko-nmCRPC. Auch hier zeigt sich deutlich, dass am häufigsten eine PSADT ≤ 10 Monaten das entscheidende Kriterium darstellt, welches sich insbesondere in den Zulassungsstudien von Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid etabliert hat. (42, 37, 40) Dies ist ebenso in Einklang mit der aktuellen Empfehlung der Autoren der Leitlinien NCCN, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG sowie CUA-CUOG, welche bei einer PSADT > 10 Monaten keine Behandlung, sondern eine Beobachtung der Patienten als indiziert sehen. Bei Patienten mit einer PSADT ≤ 10 Monaten stellt eine sekundäre Hormontherapie eine Therapieoption dar. (11, 68, 6)

Folglich sind im Stadium des nmCRPC die Patienten für eine weitere medikamentöse Behandlung zu berücksichtigen, welche eine raschere Progression der Erkrankung sowie Entwicklung von Metastasen erfahren (definiert als Patienten mit einer PSADT ≤ 10 Monaten) und dadurch auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. (70)

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

Autor	Studie	Definition Hochrisiko-nmCRPC
(71)	Prevalence and severity of fatigue in castration resistant prostate cancer in Spain: VITAL study	PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(42)	Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(40)	Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer	PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(37)	Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(72)	The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer	PSA-Wert ≥ 10 ng/ml oder PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(73)	Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort	PSA-Wert ≥ 8 ng/ml oder PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(35)	Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Global Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial	PSA-Wert ≥ 8 ng/ml und/oder PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate
(49)	Impact of bone metastases on quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) at high risk for developing bone metastases	<i>Gleason-Score</i> ≥ 8 , oder PSA-Wert ≥ 8 ng/ml, oder PSADT ≤ 10 Monate, oder lokale Therapie zusätzlich zur systemischen Medikation
(74)	Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial (men with nonmetastatic or metastatic CRPC)	Mehr als zwei Erhöhungen des PSA-Wertes in einem Intervall von ≥ 1 Woche zwischen den Bestimmungen und einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate, wenn der im Zentrallabor gemessene PSA zwischen ≥ 2 und < 5 ng/ml betrug

Zusammenfassung

Die Zielpopulation für das vorliegende Dossier sind Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Die Vermeidung von Metastasen, die frühe und zunehmend sensitive diagnostische Erfassung und entsprechende Therapie von Metastasen, sowie die Verlängerung des Überlebens spielen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eine wichtige Rolle.

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

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

Das Krankheitsstadium Hochrisiko-nmCRPC zeichnet sich spezifisch durch einen Anstieg des PSA-Wertes trotz kastrationsbedingtem Testosteronspiegel ohne Nachweis einer Metastasierung aus. Die Vermeidung einer Metastasierung ist von hoher therapeutischer Relevanz, da sich mit Übergang in das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom die Überlebensprognose und die Krankheitssymptome wie z. B. tumorbedingte Schmerzen deutlich verschlechtern. Folglich ist es das Ziel, eine Metastasierung bei Patienten mit hohem Risiko ($\text{PSADT} \leq 10 \text{ Monaten}$) im nmCRPC-Stadium hinauszuzögern und die Symptomatik, insbesondere im Bereich der Nieren und Harnwege, zu verbessern. Darüber hinaus ist es von besonderer Bedeutung, die begrenzte Überlebenserwartung durch überlebensverlängernde medikamentöse Behandlungen zu verbessern.

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie 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.

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

Die ADT ist bislang in diesem Krankheitsstadium eine weit verbreitete Behandlungsmethode (50), welche sich zwar mit einem hohen Empfehlungsgrad (A) in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie widerspiegelt, jedoch auf einem niedrigen Evidenzlevel (4) basiert. (3) Konzeptionell handelt es sich dabei um den Fortbestand einer nicht suffizienten Therapie, woraus sich der ungedeckte therapeutische Bedarf bzw. die Notwendigkeit der Einführung neuer Therapieoptionen eindeutig ergibt. (15)

Das Ziel der Therapie für Hochrisiko-nmCRPC-Patienten ist „die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen“. (3) Im Stadium des nmCRPC stellt die Verlängerung der Überlebenszeit das primäre Zielkriterium dar, welches durch die medikamentöse Behandlung dieses Patientenkollektivs (insbesondere der Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung) mit überlebensverlängernden Therapien erreicht werden soll. Zudem ist es von besonderer Bedeutung, die Zeit bis zur Metastasierung und damit einhergehend die Notwendigkeit einer Chemotherapie soweit wie möglich hinauszuzögern. Zusätzlich sollte eine Symptomkontrolle einschließlich des Erhalts der Lebensqualität sowie der Vermeidung von Komplikationen erzielt werden. Der Verfügbarkeit innovativer Therapiekonzepte über die unzureichende ADT-Behandlung hinaus kommt bei den Hochrisiko-nmCRPC-Patienten daher eine besondere Bedeutung zu.

Zugelassene Medikamente zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC

Die nachfolgende Tabelle 3-7 gibt einen Überblick über die derzeit zugelassenen Substanzen zur Behandlung der Zielpopulation in Deutschland. Dabei ist zu beachten, dass die Zielpopulation in einigen Anwendungsgebieten zwar eingeschlossen, aber nicht explizit genannt ist. Eine Zulassung, die die Behandlung Hochrisiko-nmCRPC miteinschließt, besitzen die Luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten, der Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonist (Degarelix), die nichtsteroidalen sowie die steroidalen

Antiandrogene. Zudem sind die drei Inhibitoren des Androgenrezeptor-Signalweges (ARSI), Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid, seit dem Jahr 2018/2019/2020 spezifisch zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC zugelassen.

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

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
GnRH (LHRH) Agonisten	
Buserelin (Profact) (75)	„Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist angezeigt bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonempfindlichen Prostatakarzinoms. Profact Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat ist jedoch nicht angezeigt nach beidseitiger Orchiektomie, da es in diesem Fall zu keiner weiteren Absenkung des Testosteronspiegels kommt.“
Leuprorelin (z. B. Eligard) (76)	„ELIGARD 22,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.“
Goserelin (Zoladex) (77)	„Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist.“
Triptorelin (Pamorelin) (78)	„Pamorelin LA 11,25 mg ist indiziert zur Behandlung des • lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms. • lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit Strahlentherapie.“
GnRH (LHRH) Antagonisten	
Degarelix (Firmagon 120 mg) (79)	„FIRMAGON ist ein Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH)-Antagonist zur Behandlung von erwachsenen männlichen Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigen Prostatakarzinom.“
Nichtsteroidale Antiandrogene	
Flutamid (z. B. Flutamid-AL) (80)	„Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, bei denen eine Suppression der Testosteronwirkungen indiziert ist: • Initialtherapie in Kombination mit einem LH-RH-Analogen oder in Verbindung mit Orchiektomie (komplette Androgenblockade) sowie bei Patienten, die bereits mit einem LH-RH-Analogen behandelt werden bzw. bei denen bereits eine chirurgische Ablatio testis erfolgt ist. • Zur Behandlung von Patienten, die auf andere endokrine Therapieformen nicht ansprechen oder für die eine andere endokrine Therapie nicht verträglich, aber notwendigerweise indiziert ist.“

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
Bicalutamid (z. B. Bicalutamid AbZ) (81)	Bicalutamid ist indiziert zur Behandlung des „Fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer LHRH-(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon-Therapie oder einer operativen Kastration. - Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom: Bicalutamid (Tagesdosis 150 mg) ist angezeigt entweder als alleinige Therapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko“
Steroidale Antiandrogene	
Cyproteronacetat (Androcur) (82)	„Anwendungsgebiete beim Mann Zur palliativen Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, inoperablen Prostatakarzinoms, wenn sich die Behandlung mit LHRH-Analoga oder der operative Eingriff als unzureichend erwiesen haben, kontraindiziert sind oder der oralen Therapie der Vorzug gegeben wird. [...]“
Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren	
Enzalutamid (83)	Xtandi ist angezeigt: „zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (<i>castration-resistant prostate cancer</i>, CRPC).“
Apalutamid (84)	„Erleada ist indiziert: zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“
Darolutamid (85)	„NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“
Abkürzungen: CRPC: <i>Castration-resistant prostate cancer</i> ; DS: Dosierungsschemata; GnRH: <i>Gonadotropin Releasing Hormon</i> ; LHRH: <i>Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon</i> ; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.	

Abarelix und Histrelin sind im deutschen Markt nicht mehr verfügbar (keine Listung in der Lauer-Taxe). Weiterhin befindet sich das Zytostatikum Estramustin gemäß Lauer-Taxe außer Vertrieb. (86)

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

Zusammenfassung der Aussagen aus Leitlinien zur Therapie des Hochrisiko-nmCRPC

Einen Überblick zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung des Prostatakarzinoms geben v. a. die Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften (Tabelle 3-8). Sofern die Leitlinien keine spezifischen Empfehlungen zum Hochrisiko-nmCRPC beinhalten, wird nachfolgend das Stadium des nmCRPC im Allgemeinen herangezogen:

- Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 5.1 (AWMF) (3)
- Onkopedia Leitlinie zum Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (die derzeitige Version der Leitlinie ist in Überarbeitung und soll im Jahr 2020 veröffentlicht werden)
- *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) – EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer* (6)
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – Prostate cancer: diagnosis and management* (87)
- *Canadian Urological Association – 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)* (68)
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer Version 1.2020* (11)
- *American Urological Association (AUA) – Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline* (88) und Amendment (89, 90)

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 5.1 (AWMF) (3)

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

Empfehlungen anderer Leitlinien

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

Die gemeinsame Leitlinie der *European Association of Urology* (EAU) – *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) – *European Society for Radiotherapy & Oncology* (ESTRO) – *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) – *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) aus dem Jahr 2020 empfiehlt Patienten mit einem nmCRPC und hohem Risiko der Entwicklung von Metastasen (PSADT < 10 Monate) Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid zu verabreichen, um die Zeit bis zur Metastasierung hinauszuzögern (Empfehlungsstärke: Stark). (6)

Innerhalb der Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) wird, trotz einer Aktualisierung im Jahr 2019, keine separate Empfehlung für die nmCRPC-Patienten ausgewiesen. Die Autoren der Leitlinie treffen die Aussage, dass ein alleiniges biochemisches Rezidiv (steigender PSA-Wert) nicht notwendigerweise mit einem umgehenden Wechsel der Behandlung einhergehen sollte. Darüber hinaus wird empfohlen, den Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nicht routinemäßig eine Hormontherapie anzubieten, es sei denn, diese weisen eine PSADT von weniger als drei Monaten auf. (87)

Die *Canadian Urological Association* (CUA) und *Canadian Urologic Oncology Group* (CUOG)-Leitlinie empfiehlt eine Fortsetzung der ADT im Stadium des nmCRPC, wobei Androgenrezeptor-Antagonisten der ersten Generation, wie beispielsweise Bicalutamid oder Flutamid, nicht weiter verabreicht werden sollen (Empfehlungsstärke: Stark, Evidenzlevel 3). Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC, definiert als PSADT < 10 Monate, und einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als fünf Jahren, sollte Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden (Empfehlungsstärke: Stark, Evidenzlevel 1). Bei Männern mit einem Hochrisiko-nmCRPC, die für zugelassene Therapien nicht geeignet sind oder diese ablehnen, kann eine Behandlung mit Androgenrezeptor-Antagonisten der ersten Generation oder eine reine Beobachtung durchgeführt werden (Empfehlungsstärke: Schwach, Evidenzlevel 3). Ansonsten kann bei denjenigen Patienten, welche nicht eine Hochrisiko-Erkrankung aufweisen, eine Beobachtung oder sekundäre Hormonbehandlung versucht werden (Empfehlungsstärke: Schwach, Evidenzlevel 3). Unbehandelte nmCRPC-Patienten, sollten je nach PSADT alle 6 bis 12 Monate mittels regelmäßigen bildgebenden Verfahren nachbeobachtet werden (Empfehlungsstärke: Schwach, Evidenzlevel 3). (68)

In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) von 2020 wird darauf hingewiesen, dass für die Patienten mit CRPC ohne Anzeichen auf eine Fernmetastase (M0) eine Beobachtung in Betracht gezogen werden kann, insbesondere, wenn die PSADT mehr als 10 Monate beträgt, da diese Patienten eine relativ träge Erkrankungshistorie aufweisen. Die sekundäre Hormontherapie stellt hauptsächlich für die Patienten mit einer kürzeren PSADT (≤ 10 Monate) eine Option dar, weil der Androgenrezeptor aktiv bleiben kann. Speziell Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid darf in Erwägung gezogen werden, wenn die

PSADT weniger als 10 Monate beträgt. Darüber hinaus können auch andere sekundäre Hormontherapien benutzt werden. (11)

Die *American Urological Association* (AUA) empfahl noch bis vor kurzem in ihrer Leitlinie ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation bei Patienten mit nicht-metastasiertem CRPC (Empfehlungsgrad C). (88, 90)

In einem aktuellen *Amendment* der Leitlinie ergab sich nun unter Berücksichtigung der neuesten Evidenz (einschließlich Jahr 2018) und den Zulassungen von Enzalutamid und Apalutamid in den USA die eindeutige Empfehlung, dass Enzalutamid oder Apalutamid zusammen mit einer ADT bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC gegeben werden soll (Empfehlungsgrad A, als Standardtherapie festgelegt). Für Patienten, die keine Standardtherapie erhalten möchten oder können, sollte das abwartende Vorgehen mit ADT bei diesen Patienten empfohlen werden. (Empfehlungsgrad C). (89)

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

Leitlinie	Empfehlung zur Behandlung des nmCRPC
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3, Version 5.1 (3)	„Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation angeboten werden.“ Grad A, Level 4 (zur vorhergehenden Version der Leitlinie wurden nur redaktionelle Änderungen vorgenommen)
Onkopedia-Leitlinie zum Prostatakarzinom (91)	Die Onkopedia Leitlinie Prostatakarzinom wird aktualisiert und soll im Jahr 2020 veröffentlicht werden.
EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer (6)	„Offer apalutamide, darolutamide or enzalutamide to patients with M0 CRPC and a high risk of developing metastasis (PSA-DT < 10 months) to prolong time to metastases.“ (Strength rating Strong)
NICE Clinical Guideline Prostate Cancer (2019) (87)	Keine separaten Empfehlungen zur Behandlung des nmCRPC. 1.3 Localised and locally advanced prostate cancer - Managing relapse after radical treatment „[...] biochemical relapse (a rising PSA) alone should not mean an immediate change in treatment is needed. [...] Consider entry to appropriate clinical trials for people with biochemical relapse. [...] Do not routinely offer hormonal therapy to people with prostate cancer who have a biochemical relapse unless they have: [...] a PSA doubling time of less than 3 months.“

Leitlinie	Empfehlung zur Behandlung des nmCRPC
CUA-CUOG Guidelines for the Management of CRPC (2019) (68)	„Guideline statements regarding nmCRPC 1. ADT should be maintained in the nmCRPC state. First-generation androgen receptor antagonists (i.e., bicalutamide, flutamide, etc.) should be discontinued if patients are receiving these agents (Level 3, Strong recommendation). 2. Men with high-risk nmCRPC, defined as a PSADT <10 months, with an estimated life expectancy of greater than five years should be offered apalutamide or enzalutamide (Level 1, Strong recommendation). 3. In men with high-risk nmCRPC who are felt to be unsuitable or refuse approved therapies, observation or use of first-generation androgen receptor antagonists may be attempted (Level 3, Weak recommendation). 4. For men with nmCRPC who are not considered high-risk, observation or secondary hormonal treatments may be attempted (Level 3, Weak recommendation). 5. Patients who are untreated for nmCRPC should be followed with regular imaging every 6–12 months depending on PSADT (Level 3, Weak recommendation)
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Prostate Cancer (1.2020) (11)	„Patients with CRPC and no signs of distant metastasis on conventional imaging studies (M0) can consider observation, if PSADT is > 10 months, because these patients will have a relatively indolent disease history. Secondary hormone therapy is an option mainly for patients with shorter PSADT (≤ 10 months), because the androgen receptor may remain active. Specifically, apalutamide or enzalutamide may be considered if PSADT is ≤ 10 months [...]. Patients whose disease progresses on combined androgen blockade can have the antiandrogen discontinued to exclude an “antiandrogen withdrawal response”. „<u>Secondary Hormone Therapy for M0 or M1 CRPC</u> [...] Administration of secondary hormonal therapy can include: • Second-generation antiandrogen ○ Apalutamide (for M0 and PSADT ≤ 10 mo) ○ Darolutamide (for M0 and PSADT ≤ 10 mo) ○ Enzalutamide (for M0 and PSADT ≤ 10 mo or M1) • Androgen metabolism inhibitor ○ Abiraterone + prednisone (for M1 only) ○ Fine-particle abiraterone + methylprednisolone (for M1 only) • Other secondary hormone therapy (for M0 or M1) ○ Ketoconazole ○ Ketoconazole plus hydrocortisone ○ First-generation antiandrogen (nilutamide, flutamide, or bicalutamide) ○ Corticosteroids (hydrocortisone, prednisone, dexamethasone) ○ Estrogens including diethylstilbestrol (DES) ○ Antiandrogen withdrawal.“

Leitlinie	Empfehlung zur Behandlung des nmCRPC
AUA Guideline CRPC (2015) (88)	„Clinicians should offer apalutamide or enzalutamide with continued androgen deprivation to patients with non-metastatic CRPC at high risk for developing metastatic disease. [...]“ Grade A
Amendment (2015) (90)	„Clinicians may recommend observation with continued androgen deprivation to patients with non-metastatic CRPC at high risk for developing metastatic disease who do not want or cannot have one of the standard therapies. [...]“ Grade C
Amendment (2018) (89)	„Clinicians may offer treatment with a second-generation androgen synthesis inhibitor (i.e. abiraterone plus prednisone) to select patients with non-metastatic CRPC at high risk for developing metastatic disease who do not want or cannot have one of the standard therapies and are unwilling to accept observation. [...]“ Grade C
	„Clinicians should not offer systemic chemotherapy or immunotherapy to patients with non-metastatic CRPC outside the context of a clinical trial. [...]“ Grade C
	Das aktuelle Amendment zur AUA Guideline mit einem Update der Literatur bis 2018 ergab eindeutige Änderung in den Empfehlungen zur Behandlung des nmCRPC verglichen mit der AUA Guideline und dem Amendment von 2014.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Wirkstoffe Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid beim Hochrisiko-nmCRPC – im Gegensatz zu den aktuellen internationalen Leitlinien (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG, CUA-CUOG, NCCN oder AUA) – in der deutschen S3-Leitlinie derzeit noch keine Berücksichtigung finden. So spricht insbesondere die deutsche S3-Leitlinie die Empfehlung des „abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der Androgendeprivation“ aus. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die aktuelle S3-Leitlinie vor Zulassung der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren veröffentlicht wurde und diese daher allein aus dem zeitlichen Aspekt noch nicht enthalten sein können. Auch die im Mai 2019 veröffentlichte S3-Leitlinie weist zur Vorversion aus dem April 2018 lediglich redaktionelle Überarbeitungen auf. (3) Zudem besteht innerhalb der medizinischen Fachkreise Konsens, zur Behandlungsentscheidung die PSA-Verdopplungszeit heranzuziehen. (11, 6, 68) Kurze PSA-Verdopplungszeiten zeigen dabei eine stärkere Korrelation mit einer Entwicklung von Metastasen im Krankheitsverlauf.

Eine Progression der Erkrankung bei Patienten mit nmCRPC zu einer metastasierten Erkrankung ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, welche mit dem Progress der Erkrankung weiter abnimmt. (55, 56) Die Knochen stellen die häufigste Metastasenlokalisation bei CRPC dar (47), wodurch die Patienten häufig Knochenschmerzen, Frakturen, Rückenmarkskompressionen und Wirbeleintrübe erfahren. (29) Zudem verringert sich mit Vorliegen von Fernmetastasen die Lebenserwartung der Patienten. Gemäß einer aktuellen Publikation von Tomaszewski et al. aus dem Jahr 2017 weisen die Patienten mit nmCRPC insbesondere Harn- (z. B. häufige Miktio, Schwierigkeiten/Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin), Darm- (z. B. Blut im Stuhl, Obstipation, abdominale/rektale Schmerzen) und sexuelle Symptome (z. B. unzureichende Erektion, schmerzhafte Ejakulation) auf, was das tägliche Leben der Patienten spürbar beeinträchtigt. (34)

Neben den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen steht mit Enzalutamid für Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für eine Metastasierung ($PSADT \leq 10$ Monaten) eine im Rahmen einer klinischen Studie untersuchte Behandlungsoption mit einem nachgewiesenem signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zur Verfügung. So kam es unter Enzalutamid zu einer deutlichen (Median: 10,7 Monate) Verlängerung des Gesamtüberlebens. Gleichzeitig ermöglichte die Behandlung mit Enzalutamid das Fortschreiten der Erkrankung bei guter Lebensqualität und gleichbleibender Symptomatik so weit wie möglich hinauszuzögern. Enzalutamid weist durch seine Erstzulassung in Europa am 21.06.2013 ein bekanntes Sicherheitsprofil auf, welches im vorliegenden Anwendungsgebiet zudem signifikant positive Effekte auf die relevanten schwerwiegenden Ereignisse der Erkrankungen der Nieren und Harnwege aufwies.

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.

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen und Sterbefälle sowie zur Prävalenz stehen aus verschiedenen Quellen zur Verfügung. Allerdings liegen derzeit nur Daten aus dem Jahr 2015/2016 oder älter vor, sodass nachfolgend keine aktuelleren Daten präsentiert werden können. Diese Daten unterliegen jedoch aufgrund geographischer und demographischer Unterschiede einer großen Variation. (1, 92) Um den deutschen Versorgungskontext darzustellen, wird im Folgenden – sofern möglich – auf die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI sowie deutscher Studien zurückgegriffen.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für das Prostatakarzinom

Inzidenz

Im Zeitraum 1980 bis 2004 nahmen die absoluten Inzidenzzahlen der Prostatakarzinom-Erkrankungen in Deutschland (Kodierung unter ICD-10 C61 gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* [ICD-10-GM]) um 240 % zu. Der erhebliche Anstieg war zu diesem Zeitpunkt vor allem auf spezifischere *Screening*-Methoden und gesetzliche Früherkennungsprogramme aber auch auf die demographische Entwicklung zurückzuführen. (4)

Mittlerweile belegen die Daten des RKI in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), dass sich die Anzahl an Neuerkrankungen von 2003 bis zum Jahr 2011 auf einem konstanten Level bewegte und seitdem deutlich rückläufig ist. Erklären lässt sich diese Entwicklung, welche auch in anderen westlichen Industrienationen zu beobachten ist, wohl durch einen Rückgang der Verwendung des PSA-Tests zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. Im aktuellen Bericht des RKI lässt sich jedoch seit dem Jahr 2014 (57.370 Neuerkrankungen) auf eine geringfügige Zunahme der absoluten Zahlen der Neuerkrankungen schließen. So lag die Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2016 bei 58.780 und auch die Prognose für das Jahr 2020 des RKI sieht eine weitere geringfügige Zunahme mit 61.200 Neuerkrankungen vor. (1)

Das Prostatakarzinom ist eine altersabhängige Erkrankung und tritt vor dem 50. Lebensjahr nur in sehr wenigen Fällen auf. Die Abbildung 6 fasst die Anzahl der Neuerkrankungen in den verschiedenen Altersklassen zwischen den Jahren 1999 und 2016 zusammen. Die Inzidenz steigt bis zum Jahr 2008 mit einem Alter von 70 Jahren kontinuierlich an und nimmt ab einem Alter von über 70 Jahren ab. In den Jahren nach 2008 steigt die Inzidenz jedoch bis zu einem Alter von 75 Jahren an, bevor sie erst dann wieder rückläufig wird. Auch die Anzahl der häufigsten Neuerkrankungen hat sich seit dem Jahr 2012 verschoben. Bis zum Jahr 2012 konnten die häufigsten Neuerkrankungen in der Altersgruppe der 65–69-Jährigen sowie der 70–74-Jährigen beobachtet werden. In den letzten Jahren verschob sich die Anzahl der häufigsten Neuerkrankungen in die Altersgruppen der 70–74-Jährigen sowie 75–79-Jährigen. (93) Dementsprechend verhält sich auch das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Während das Risiko für einen Mann im Alter von 35 Jahren weniger als < 0,1 % beträgt, steigt das Risiko im Alter von 75 Jahren auf ca. 5 % an. (1)

ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN				ROBERT KOCH INSTITUT												
				Altersgruppen												
Jahr	< 30	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85+	Gesamt		
1999	1	2	9	64	389	1.137	3.823	6.791	7.627	8.359	6.839	3.270	4.527	42.838		
2000	3	2	9	67	397	1.206	3.571	6.992	8.338	8.905	6.818	3.498	4.274	44.080		
2001	3	2	9	71	413	1.315	3.333	7.510	9.367	9.222	7.254	3.543	3.969	46.011		
2002	2	2	11	85	490	1.597	3.714	9.411	11.171	11.479	8.012	4.784	4.028	54.786		
2003	2	3	13	102	581	1.897	4.267	11.335	14.664	13.053	10.036	5.327	3.686	64.966		
2004	2	2	11	96	551	1.774	3.966	10.347	14.763	11.670	9.080	5.285	2.979	60.526		
2005	1	2	11	96	559	1.769	4.101	9.411	14.418	12.501	9.732	5.187	3.236	61.024		
2006	2	2	11	104	618	1.925	4.683	9.407	16.358	13.952	10.700	5.386	3.326	66.474		
2007	2	2	11	110	671	2.064	5.147	9.344	17.677	15.458	10.996	5.816	3.734	71.032		
2008	1	2	10	102	647	1.975	4.927	8.321	16.251	15.620	10.312	6.012	3.779	67.959		
2009	3	2	9	97	645	1.971	4.850	8.247	15.489	15.951	9.921	5.980	3.991	67.156		
2010	1	2	8	95	659	2.038	4.920	8.501	14.418	17.287	10.286	6.131	3.878	68.224		
2011	1	2	8	88	649	2.062	4.898	8.847	12.796	17.674	10.972	6.510	4.133	68.640		
2012	1	2	7	78	605	1.981	4.656	8.515	11.500	16.124	11.099	5.940	3.906	64.414		
2013	1	2	6	67	546	1.856	4.326	7.832	9.858	14.555	10.786	5.564	4.056	59.455		
2014	1	2	6	60	512	1.821	4.249	7.562	9.583	13.188	11.067	5.388	4.116	57.555		
2015	2	2	6	56	489	1.826	4.313	7.193	9.765	12.332	12.046	5.766	4.200	57.996		
2016	2	2	7	54	469	1.833	4.424	7.387	10.492	11.150	12.815	6.079	4.062	58.776		

Abbildung 6: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen für die Jahre 1999–2016 in Deutschland

Quelle: entnommen aus (93)

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

Nach einem sehr starken Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate (nach Europastandard) zwischen 1980 und 2004 (Zunahme um circa 150 %) erreichte diese zunächst in den letzten Jahren ein Plateau (2009: 111,6; 2010: 111,4) und sank im Jahr 2016 auf 91,6 Neuerkrankte je 100.000 Personen. Der Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungsrate zeigt ab dem Jahr 2011 eine rückläufige Tendenz, einschließlich der Prognose für das Jahr 2020 mit 90,1 Neuerkrankten (siehe Abbildung 7). (4, 94, 8, 1)

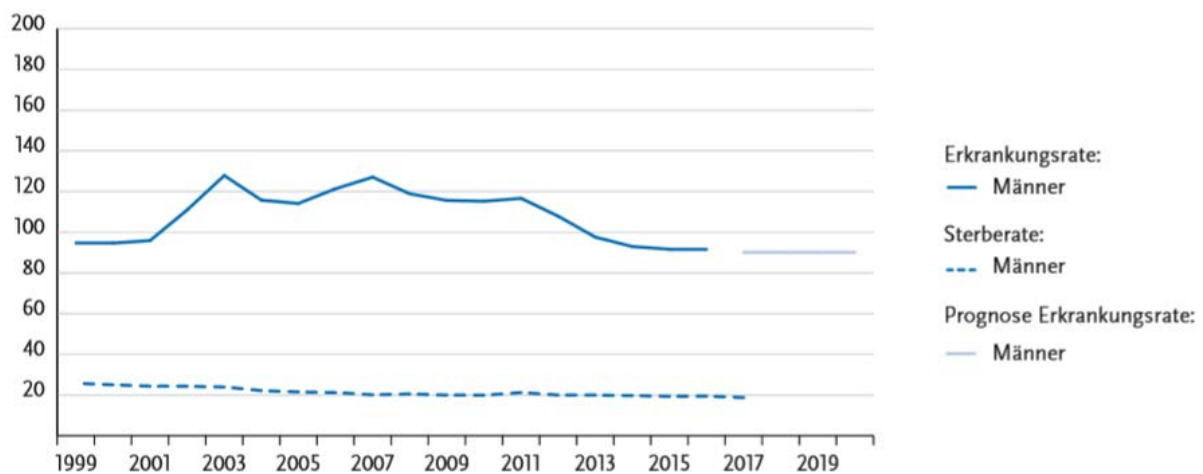


Abbildung 7: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C61) des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016/2017 je 100.000 (alter Europastandard), Prognose (Inzidenz) bis 2020

Quelle: entnommen aus (1)

Analog zu der Anzahl der Neuerkrankungen, weisen auch die Altersgruppen über 70-Jahre hinsichtlich der altersspezifischen Erkrankungsrate die höchsten Werte je 100.000 Einwohner auf (siehe Abbildung 8).

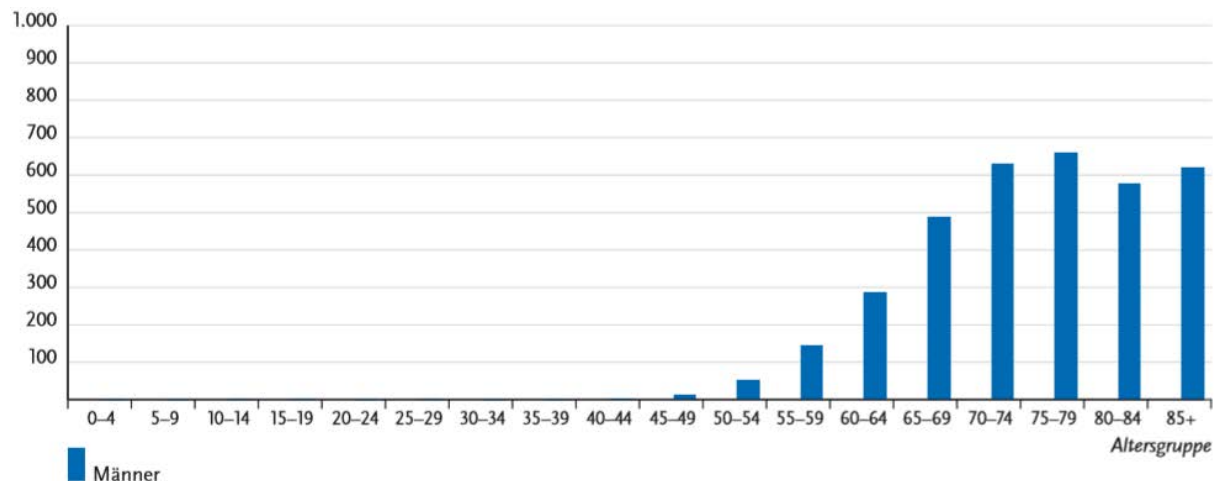


Abbildung 8: Altersspezifische Erkrankungsrate des Prostatakarzinoms je 100.000 Einwohner, ICD-10 C61, Deutschland 2015 – 2016

Quelle: entnommen aus (1)

Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz des Prostatakarzinoms werden ebenfalls vom RKI zur Verfügung gestellt. Im Zeitraum zwischen 2004 und 2011 stieg die 1-Jahres-Prävalenz zunächst auf über 65.000 Erkrankte an und war von dort an rückläufig auf die im letzten verfügbaren Jahr 2016 ausgewiesenen 55.810 Erkrankten. Diese Anzahl liegt damit sogar, gemäß Datenbankabfrage, unter derjenigen aus dem Jahr 2004 (57.920 Erkrankte). Die 5-Jahres-Prävalenz ist zwischen 2004 (233.837 Erkrankte) und 2016 (258.026 Erkrankte) lediglich um etwa 10 % gestiegen, was einem jährlichen Wachstum von durchschnittlich 0,83 % entspricht. Allerdings zeigt sich – analog der Inzidenz – seit dem Jahr 2011 eine rückläufige Tendenz der 5-Jahres-Prävalenz. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2015–2016 liegt bei 89 %. (95, 4, 96, 94, 8, 1, 97)

Es ist zu berücksichtigen, dass den jeweiligen Angaben zur Prävalenz unterschiedliche Kriterien zugrunde liegen können. So basiert die Berechnung der Prävalenz neben der Methode nach Pisani aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland auch auf den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten. In Abhängigkeit des Datenstandes werden in die Überlebenszeitberechnungen die Register unterschiedlicher Regionen eingeschlossen. So gingen beispielsweise im aktuellen Bericht des RKI gegenüber des letzten verfügbaren Datenstandes im Jahr 2013/2014 zusätzlich die Regionen Saarland und Thüringen in die Auswertungen der Überlebensraten ein, wodurch eine Interpretierbarkeit der Daten bzw. der Veränderungen von Prävalenzen zwischen den Berichten generell erschwert wird. Innerhalb einer Datenbankabfrage beim ZfKD werden einheitliche Parameter für die Abfrage über die jeweiligen Jahre zugrunde gelegt, wodurch es jedoch zu Schwankungen der Prävalenzen in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Datenbankabfrage kommen kann. Hierbei spielen neben der Vollständigkeit und Qualität der Daten auch Veränderungen der Daten durch verspätete Meldungen eine Rolle. (8, 1)

Tabelle 3-9: Zusammenfassung verfügbarer Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für Deutschland aus der Datenbankabfrage des RKI (98, 99)

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

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.

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

Die Anzahl an Neuerkrankungen mit der Diagnose Prostatakarzinom (ICD-10 C61) nahm zwischen 1999 – 2016 um rund 36 % zu. Dies entspricht einer gemittelten Inzidenzrate von 2,1 % pro Jahr. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass nach einem stärkeren Anstieg der Inzidenzzahlen und einer Plateauphase, die Inzidenzen seit dem Jahr 2011 wieder rückläufig sind. Im selben Zeitraum lag die Anzahl der Prostatakarzinom-bedingten Sterbefälle zwischen 11.000 und 14.400 Fällen pro Jahr (Tabelle 3-10). (94, 8, 93, 1, 97)

Tabelle 3-10: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016 (100, 93)

Jahr	Inzidenz	Sterbefälle
1999	42.838	11.123
2000	44.080	11.107
2001	46.011	11.150
2002	54.786	11.422
2003	64.966	11.510
2004	60.526	11.135
2005	61.024	11.203
2006	66.474	11.577
2007	71.032	11.448
2008	67.959	12.134
2009	67.156	12.217
2010	68.224	12.676
2011	68.640	13.324
2012	64.414	12.957
2013	59.455	13.408
2014	57.555	13.704
2015	57.996	13.900
2016	58.776	14.417

Aussagen mit ausreichender Sicherheit können anhand der vorliegenden Datenbasis nicht bezüglich der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz getroffen werden. Während die letzten verfügbaren Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (Jahre 2011 – 2016) tendenziell auf einen weiteren Rückgang hindeuten, prognostiziert das RKI für das Jahr 2020 eine Anzahl an Neuerkrankungen in Höhe von 61.200 Männern. Da zudem auch keine weiteren Publikationen bzw. Daten vorliegen, anhand derer eine genaue Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz abgeleitet werden könnte, wird nachfolgend der Mittelwert der letzten fünf Jahre (2012 – 2016) für die Änderung in den nächsten 5 Jahren zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz sowie 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2024

Jahr	Inzidenz	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
2012	64.414	61.326	293.164
2013	59.455	56.543	284.802
2014	57.555	54.721	275.586
2015	57.996	55.082	266.272
2016	58.776	55.810	258.026
Mittelwert (2012 – 2016)	59.639	56.696	275.570
2020	59.639	56.696	275.570
2021	59.639	56.696	275.570
2022	59.639	56.696	275.570
2023	59.639	56.696	275.570
2024	59.639	56.696	275.570
Standard: Zahlen aus den Quellen (93, 98, 99)			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. 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 3-12: 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)
Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	1.270–5.048	1.113–4.422

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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 Zielpopulation kann aufgrund der limitierten Datenlage sowie den getroffenen Annahmen zu Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC lediglich eine Schätzung darstellen, da ansonsten keine adäquate Methode sowie exakte offizielle Daten zur Verfügung stehen.

Zur Abschätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurde ein prävalenzbasierter Ansatz gewählt und dabei verschiedene Anteile berücksichtigt, um möglichen Unsicherheiten in den Berechnungswegen sowie auch in den zugrundeliegenden Quellen Rechnung zu tragen. Für die Herleitung der Zielpopulation wurde dabei auf die nachfolgend beschriebenen Anteile zurückgegriffen.

Die Abbildung 9 gibt eine Übersicht über die Herleitungsschritte, welche ausgehend von der Prävalenz des Prostatakarzinoms notwendig sind, die Zielpopulation der Hochrisiko-nmCRPC-Patienten zu ermitteln. Die einzelnen Herleitungsschritte werden nachfolgend beschrieben, sowie die Rechenwege tabellarisch dargestellt.

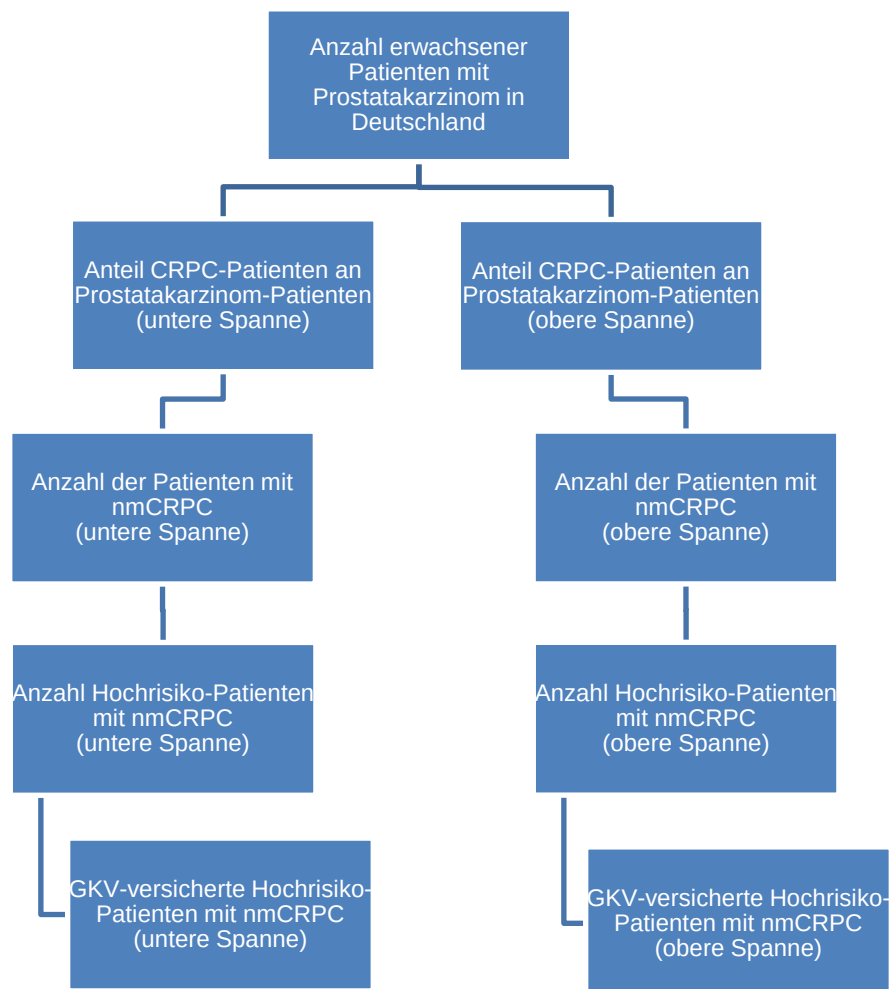


Abbildung 9: Übersicht über die Herleitungsschritte zur Berechnung der Zielpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC

Anzahl erwachsener Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland

Für die Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom weist das Robert Koch-Institut im Bericht „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ eine 5-Jahres-Prävalenz von 258.000 Personen aus. Eine Differenzierung nach Patienten < 18 Jahren sowie ≥ 18 Jahren ist nicht notwendig, da das Erkrankungsalter üblicherweise ab 30 Jahren einsetzt. (1)

Anzahl der Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC)

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

Der in der Publikation von Alemany et al. (2010) beschriebene Anteil von 17,8 % Patienten mit CRPC an der Gesamtheit der Patienten mit Prostatakarzinom wurde über einen Zeitraum von sechs Jahren ermittelt. In der retrospektiven Studie auf Basis der US Datenbank (*managed care claims database*) mit insgesamt 15.361 Patienten konnte nur ein geringer Anteil an CRPC-Patienten (349 Patienten) identifiziert werden, da nur für sehr wenige Patienten Informationen zum PSA-Wert vorlagen. Unter Zuhilfenahme eines logistischen Regressionsmodells sollten anhand der Charakteristika der bekannten CRPC-Patienten weitere Patienten mit einem wahrscheinlichen CRPC in einer größeren Stichprobe identifiziert werden. Auf Basis dieser logistischen Regression wurde eine Anzahl von 2.391 Patienten mit wahrscheinlichem CRPC ermittelt. Folglich ergibt sich aus der Summe der Patientenzahlen (349 CRPC-Patienten und 2.391 Patienten mit wahrscheinlichem CRPC) ein Anteil an 17,8 %. Betrachtet man ausschließlich den Anteil der auf Basis des PSA-Wertes identifizierten CRPC-Patienten, so ist dieser mit 2,3 % ($349/15.361$) einer Unterschätzung gleichzusetzen. (101) Aufgrund der Unsicherheit in der Vielzahl der fehlenden PSA-Werte einschließlich Modellierung sowie einem eher unterschätzten Anteil unter Berücksichtigung der bekannten CRPC-Patienten, wird die Quelle zur Herleitung der Zielpopulation nicht herangezogen.

In der Studie von Berruti et al. (2007) wurde Chromogranin A (CgA) als Risikofaktor zur Entwicklung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms anhand von 211 Patienten untersucht. Als eines von weiteren Einschlusskriterium mussten die Patienten zum Beispiel ein intermediäres bis hohes Risiko für eine Krankheitsprogression aufweisen. Insgesamt 112 Patienten (53 %) entwickelten innerhalb der 55-monatigen Nachbeobachtungszeit ein hormonrefraktäres Prostatakarzinom. (102) Da das Ziel der Studie auf eine Korrelation der Biomarker-Expression Chromogranin A auf das Risiko einer Entwicklung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression ausgelegt war, wird der ermittelte Wert von 53 % als Überschätzung bzw. nicht übertragbar angesehen. Folglich wird die Studie von Berruti et al. nicht in die Herleitung der Zielpopulation einbezogen.

Auch der Anteil in Höhe von 19 % aus der Publikation von Bianco et al. aus dem Jahr 2003 wird nicht berücksichtigt. Dies liegt darin begründet, dass sich dieser rein auf die Patienten mit einer radikalen Prostatektomie bezieht und das CRPC generell breit definiert war. (103)

Die retrospektive Studie von Cabrera et al. aus dem Jahr 2010 bezieht 44.791 Patienten aus der *MarketScan US insurance claims database* ein. Zur Identifizierung des Anteils der Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom in Höhe von 9,5 % wurde ein Algorithmus zur Identifizierung des fehlenden Ansprechens der post-Kastrationstherapie unter Berücksichtigung des Therapiewechsels von einer Zweit- auf eine Drittlinien-Hormontherapie bzw. Chemotherapie zugrunde gelegt. Von den insgesamt 44.971 beobachteten Patienten hatten 64 % keinen Eintrag einer weiteren Behandlung, 26 % erhielten eine Zweitlinien-Behandlung ohne einen Therapiewechsel auf eine nachfolgende Hormontherapie bzw. Chemotherapie aufzuweisen und 9,5 % waren hormonrefraktär positiv. (104) Da für den überwiegenden Anteil der Patienten keine weiteren Behandlungen erfasst wurden, unterliegt der ermittelte Wert in Höhe von 9,5 % einer gewissen Unsicherheit, weshalb dieser ebenso nicht in der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt wird.

Die Publikation von Morgan et al. greift auf Daten des *The Health Improvement Network* (THIN) aus Großbritannien für den Zeitraum zwischen 2003 und 2007 zurück. Ein CRPC war definiert als eine medizinische oder chirurgische Kastration einhergehend mit dem Nachweis steigender PSA-Level nach Hormon-/Androgentherapie. Von den insgesamt 8.678 Patienten mit einem Prostatakarzinom, zeigten 11,2 % (969 Patienten) ein kastrationsresistentes Stadium. (105) Die Autoren um Hirst et al. (2012) ermitteln auf Basis einer longitudinalen Studie in Großbritannien (*General Practice Research Database* [GPRD]) einen Anteil von 30 % für Patienten mit CRPC. Hierfür wurde ein Zeitraum von 10 Jahren (1999–2009) betrachtet. Zur Identifizierung der Patienten mit CRPC wurde ein Algorithmus unter Berücksichtigung der erhaltenen Behandlungen, Diagnostika sowie der elektronischen Krankenakte zugrunde gelegt. (106) Auch die Studien von Morgan et al. (2010) und Hirst et al. (2012) weisen kleinere Limitationen bei der Ermittlung des Anteils der CRPC-Patienten auf. So beschreiben die Autoren um Hirst et al., dass in der Studie von Morgan für nur circa 80 % der Patienten ein PSA-Wert vorlag, welches zu einer möglichen Unterschätzung führt. (106) Allerdings sind auch die PSA-Werte in der Studie von Hirst nicht vollständig berichtet. Insgesamt lag ein PSA-Wert nach Kastration bei etwa 76 % aller Patienten vor. Weiterhin wurde ein Algorithmus implementiert, der auf Basis von Therapiewechseln ebenfalls Patienten mit einem CRPC identifizieren sollte. Ein Therapiewechsel musste mindestens 60 Tage nach dem Beginn der primären Behandlung erfolgen. Berücksichtigt man jedoch die verfügbaren Depotpräparate, ist auch ein Therapiewechsel aufgrund von Kontraindikationen in diesem Zeitraum noch denkbar, was mit einer Überschätzung einhergehen würde. In Anlehnung an die Definition der Leitlinie (biochemische Progression: Anstieg des PSA-Wertes) sowie aufgrund des gleichen Beobachtungszeitraumes von fünf Jahren (anstatt 10 Jahre bei Hirst et al.) wie die zugrundeliegende 5-Jahres-Prävalenz für die Prostatakarzinom-Population des Robert Koch-Instituts, wird im nachfolgenden der Anteil des CRPC in Höhe von 11,2 % von Morgan et al. aus dem Jahr 2010 als untere Spanne herangezogen. Als obere Spanne wird der aus Sternberg et al. (2013) ermittelte Anteil für Deutschland herangezogen. Die der Auswertung zugrunde

liegenden Daten resultieren aus einem *Adelphi Real World* krankheitsspezifischem Programm für das Prostatakarzinom, einer cross-sektionalen Erhebung, an der Patienten zwischen Dezember 2009 bis Mai 2010 teilgenommen haben. Die Studie basiert auf Arztinterviews, von Ärzten vervollständigten Patientenakten sowie von den Patienten ausgefüllten Fragebögen. In Deutschland wiesen 347 Patienten von 782 teilgenommenen Patienten ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom auf. Dies entspricht einem Anteil von 44,4 %. (107)

Folglich wurde zur Berechnung des Anteils an Patienten mit einem CRPC eine Spanne von 11,2 % – 44,4 % zugrunde gelegt.

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

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC)			
(29) Prozentwerte basieren auf (101-105)	Systematische Literaturrecherche mit fünf relevanten Studien zur Ermittlung der Prävalenz des CRPC. Insgesamt schließt die Publikation zwölf Studien mit insgesamt 71.179 Patienten ein.	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb von 5 Jahren	10 – 20 %
(101)	Retrospektive Studie mit 15.361 Prostatakarzinom-Patienten Daten stammen aus einer <i>managed care claims database</i>	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb von 6 Jahren	17,8 %
(102)	Studie mit 211 neu diagnostizierten Prostatakarzinom-Patienten anhand von Krankenhausdaten	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 55 Monaten	53 % ^a
(103)	Studie mit 1.045 Prostatakarzinom-Patienten mit radikaler Prostatektomie	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb der medianen Beobachtungszeit von 55 Monaten (1–145 Monate)	19 %

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
(104)	Retrospektive Studie mit 44.791 Prostatakarzinom-Patienten Daten stammen aus der <i>MarketScan US insurance claims database</i>	Beobachtung der Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom bis zum Verlassen der Datenbank (ca. 25 Monate im Mittel)	9,5 %
(105)	Retrospektive Studie mit 8.678 Prostatakarzinom-Patienten Daten stammen aus <i>The Health Improvement Network (THIN)</i> ; Zeitraum 2003–2007	Entwicklung einer Kastrationsresistenz bei Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb 5 Jahren	11,2 %
(108)	Befragung von 50 Urologen (Unveröffentlichte Studie)	Anteil der Prostatakarzinom-Patienten mit CRPC	12 %
(106)	<i>General Practice Research Database (GPRD)</i> ; Zeitraum 1999–2009	Identifizierung von Patienten mit einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom innerhalb 10 Jahren	30,0 %
(107)	<i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme (DSP)</i> – Zeitraum: Dezember 2009 bis Mai 2010	Bestimmung des Anteils der Patienten mit CRPC	40,4 %
			Für Deutschland: 44,4 %
a: Die zugrundeliegende Population erwies sich als sehr heterogen, da die erforderliche Androgendeprivationstherapie im metastasierten Stadium oder in der Adjuvanz verabreicht wurde. Somit besaßen die Patienten eine große Risikospannbreite für eine hormonrefraktäre Erkrankung sowie einen krankheitsbezogenen Tod.			
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom, DSP: <i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme</i> , EOD: <i>Extent of disease</i> , GPRD: <i>General Practice Research Database</i> , THIN: <i>The Health Improvement Network</i> .			

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

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

Berücksichtigt man lediglich die Studien, welche das Vorliegen einer Metastase und nicht die Entwicklung einer Metastase untersuchen, so liegen diese Anteile in einer ähnlichen Größenordnung (siehe Tabelle 3-14). Wie bereits zuvor beschrieben, ist davon auszugehen, dass der Anteil in Höhe von 95 % aus der Studie von Berruti et al. (2005) auf Basis der Knochenläsionen voraussichtlich eine Überschätzung darstellt. (109, 29) Der von Inoue et al.

beschriebene Anteil von 83,8 % beschreibt lediglich das Vorliegen von Knochenmetastasen sowie Knochenschmerzen (30), wobei nicht auszuschließen ist, dass sich in den verbleibenden 16,2 % weitere Metastasenlokalisationen befinden.

Für die Herleitung des Anteils an Patienten mit nmCRPC kann auf die Quelle von Sternberg et al. aus dem Jahr 2013 zurückgegriffen werden, welche zudem Angaben für Deutschland ausweist. Insgesamt zeigten 85,3 % (296/347 Patienten) der Patienten mit einem CRPC eine Metastasierung (Knochen-, Leber-, Lungenmetastasen). Im Umkehrschluss konnte ein Anteil in Höhe von 14,7 % an Patienten mit einem nmCRPC abgeleitet werden. (107)

Für die Herleitung zur Zielpopulation zur Berechnung der Patienten mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom wird ein Anteil von 14,7 % zugrunde gelegt.

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

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
Prävalenz des metastasierten Prostatakarzinoms bei Vorliegen der Kastrationsresistenz			
(29) Prozentwerte basieren auf (109, 30)	Systematische Literaturrecherche mit zwölf relevanten Studien, welche insgesamt 71.179 Patienten mit Prostatakarzinom umfassen	Patienten mit Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des CRPC	≥ 84 %
(109)	Studie mit 200 kastatratonsresistenten Prostatakarzinom-Patienten in der Sekundärversorgung	Patienten mit Knochenläsionen zum Zeitpunkt der Diagnose des CRPC; Knochenmetastasen definiert als EOD ≥ 1	95 %
(30)	Studie mit 151 kastatratonsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Patienten mit Knochenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose des CRPC	83,8 %
(28)	Retrospektive Studie einer Krankenhauskohorte mit 458 kastatratonsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Anzahl der Patienten mit CRPC, die nach drei Jahren nach der Diagnose Metastasen entwickeln	56 %
(46)	Studie mit 201 kastatratonsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Anzahl der Patienten mit CRPC, die innerhalb zwei Jahren nach der Diagnose Metastasen entwickeln	33 %
(45)	Studie mit 331 kastatratonsresistenten Prostatakarzinom-Patienten	Anzahl der Patienten mit CRPC, die innerhalb zwei Jahren nach der Diagnose Metastasen entwickeln	46 %

Autor	Charakteristika der Publikation	Epidemiologischer Parameter	Anteil
(107)	Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme (DSP)	Bestimmung des Anteils der Patienten mit mCRPC am Gesamt-PCa im Zeitraum: Dezember 2009 bis Mai 2010	32,2 %
			Für Deutschland: 37,9 %
		Anteil mCRPC an CRPC	79,6 %
			Für Deutschland: 85,3 %
Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom, DSP: <i>Adelphi Real World Prostate Cancer Disease Specific Programme</i> , EOD: <i>Extent of disease</i> , mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, PC: Prostatakarzinom.			

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

Eine zusätzliche medikamentöse Behandlung zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der ADT ist jedoch nicht bei allen Patienten im Stadium des nmCRPC indiziert. Während bei Patienten mit einem langsamen Voranschreiten der Erkrankung (PSA-Verdopplungszeit > 10 Monate) das Beobachten ausreichend ist, profitieren gemäß aktuellen Leitlinien (NCCN, EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG sowie CUA-CUOG) die Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung (PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) insbesondere von einer frühzeitigen Behandlung. (11, 6, 68)

Basierend auf einer retrospektiven Kohortenstudie von Saad et al. aus dem Jahr 2018 wurden Daten zu 84.479 Prostatakarzinom-Patienten mittels *Optum integrated electronic health records and claims database* (2007–2017) generiert. Von diesen 84.479 Patienten erhielten 15.431 Patienten eine operative bzw. medikamentöse Kastration sowie 504 Patienten erfüllten die kontinuierlichen medikamentösen Kastrationskriterien. Von den Patienten, bei denen eine PSA-Verdopplungszeit vorlag, wiesen 38,2 % (150/393) Patienten ein Hochrisiko-nmCRPC auf (definiert als PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate). Bei Berücksichtigung der Patienten ohne Angabe einer PSA-Verdopplungszeit beträgt der Anteil an Hochrisiko-Patienten gemäß Publikation in etwa 30 %. (110)

Auf Basis der Studie von Pound et al. aus dem Jahr 1999 kann ein Anteil an Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate in Höhe von 22,2 % (46/207) basierend auf den Angaben zu Patienten mit einem *Gleason-Score* von 5–7 ermittelt werden (siehe Abbildung 10). Dieser Wert kann jedoch insgesamt sicherlich als unterschätzt angesehen werden, da der *Gleason-Score*, welcher selbst ein Maß für das Risiko ist, in der Größenordnung zwischen 5-7 für ein mittleres Risiko steht. Für den Anteil an Patienten mit einem *Gleason-Score* 8–10 (hohes Risiko) sind keine PSA-Verdopplungszeiten ausgewiesen, welche erwartungsgemäß zu einem höheren Anteil eine kürzere PSA-Verdopplungszeit aufweisen sollten. Trifft man jedoch die Annahme, dass der Anteil an einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate zu den Patienten mit

einem *Gleason-Score* 5–7 und einem PSA-Rezidiv ≤ 2 Jahre – ebenfalls ein Prädiktor für ein hohes Risiko – vergleichbar ist, so lässt sich der Anteil an Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate für die Gesamtheit aller 304 Patienten schätzen. Überträgt man den Anteil von 33,7 % (28/83) mit hohem Risiko auf die Patienten mit einem *Gleason-Score* 8–10 ($97 \cdot 0,337 = 33$ Patienten), so ergibt sich ein Gesamtanteil in Höhe von 26,0 % (79/304). (64)

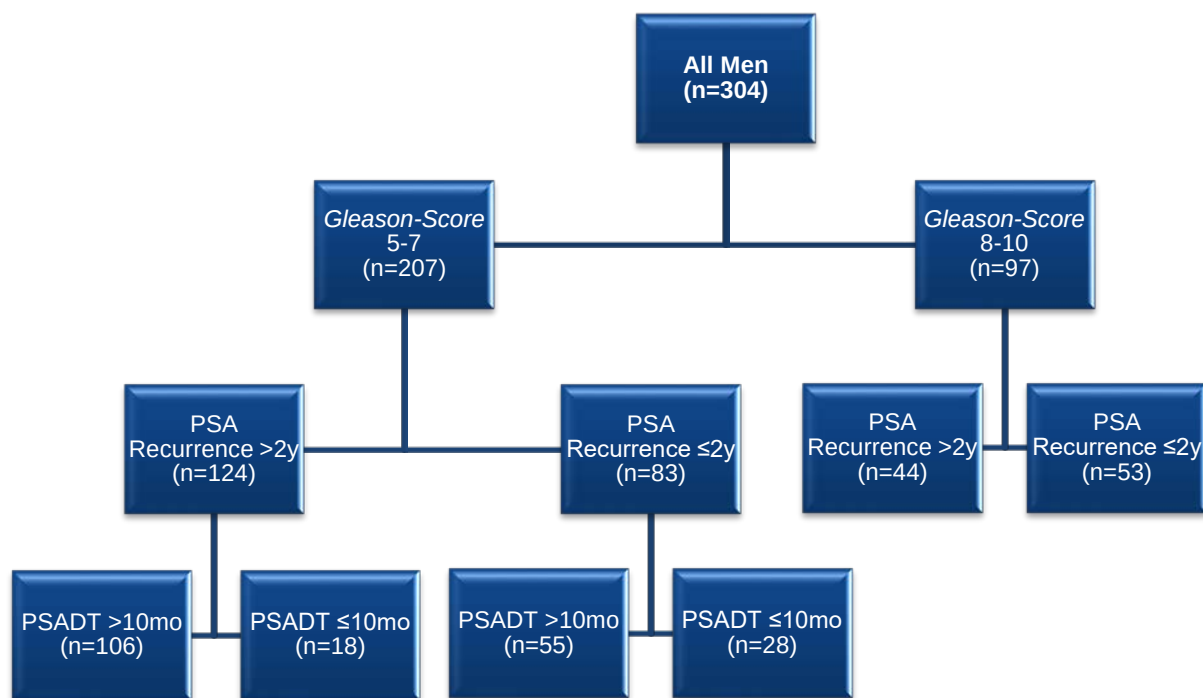


Abbildung 10: Übersicht über die Anzahl an Patienten in unterschiedlichen Zielgrößen (modifiziert nach (64))

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

Legt man die Studie von Hechmati et al. zugrunde, welche den Einfluss von Knochenmetastasen auf die Lebensqualität bei Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC untersucht, so lässt sich insgesamt ein Anteil an Hochrisiko-Patienten in Höhe von 29,2 % ermitteln. Von den 3.477 Prostatakarzinom-Patienten, für welche Daten vorliegen, wiesen 1.180 Patienten eine Kastrationsresistenz auf. 680 Patienten hatten bereits einen positiven Nachweis auf Knochenmetastasen. Von den verbleibenden 500 Patienten waren 146 Patienten (29,2 %) unter hohem Risiko (*Gleason-Score* ≥ 8 , oder PSA-Wert ≥ 8 ng/ml, oder PSADT ≤ 10 Monate, oder lokale Therapie zusätzlich zur systemischen Medikation) für die Entwicklung von Knochenmetastasen. (49) Der Anteil an Patienten mit einem Hochrisiko-

nmCRPC stimmt mit dem ausgewiesenen Anteil in der Publikation von Saad et al. (30 %) auf Basis aller Patienten überein.

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

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

Um den relevanten GKV-Anteil zu ermitteln, wurden für die Berechnung der Zielpopulation die Bevölkerungszahlen auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf des Statistischen Bundesamtes für Deutschland von 2019 (83.073.100 Personen in der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2019) sowie die Statistik KF19Bund (72.781.000 Personen in der GKV, inkl. mitversicherter Angehöriger) mit Stand vom Juni 2019 herangezogen. (111, 112) Demnach betrug der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung 87,61 %.

Demzufolge ergibt sich auf Basis der Herleitungsvariante eine Zielpopulation in Höhe von 1.270–5.048 bzw. 1.113–4.422 GKV-versicherten Hochrisiko-nmCRPC-Patienten (siehe Tabelle 3-15).

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

Zeile	Autor	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil		Berechnung
			Min	Max	
Prävalenz des Prostatakarzinoms					
(1)	(1)	5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms	258.000	258.000	
Anteil der Patienten bzw. Anzahl an Patienten mit CRPC					
(2)	(105) (107)	Prävalenz des CRPC; Zeitraum 2003/2007 (Min) bzw. Anteil CRPC-Patienten an PC-Patienten in Deutschland (Max)	11,2 %	44,4 %	
(3)		Patienten mit einem CRPC	28.809	114.483	(1) multipliziert mit 11,2 % bzw. 44,4 % aus (2)
Anteil der Patienten bzw. Anzahl an Patienten mit nmCRPC					
(4)	(107)	a) Patienten mit metastasiertem CRPC	85,3 %	85,3 %	
		b) Umkehrschluss nmCRPC-Patienten	14,7 %	14,7 %	
(5)		Patienten mit einem nmCRPC	4.234	16.826	(3) multipliziert mit 14,7 % aus (4b)
Anteil der Patienten bzw. Anzahl an Patienten mit Hochrisiko-Patienten mit nmCRPC					
(6)	(49, 110)	Anteil an Hochrisiko-Patienten mit einem nmCRPC	30,0 %	30,0 %	
(7)		Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC	1.270	5.048	(5) multipliziert mit 30,0 % aus (6)
Anteil der Hochrisiko-Patienten bzw. Anzahl an Patienten mit nmCRPC in der GKV					
(8)	(112, 111)	Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung	87,61 %	87,61 %	
(9)		GKV-versicherte Hochrisiko nmCRPC-Patienten	1.113	4.422	(7) multipliziert mit 87,61 % aus (8)
Quelle: (113) Die Berechnung der Zielpopulation basierte auf 4 Nachkommastellen, welche erst im jeweils letzten Schritt gerundet wurden. Abkürzungen: CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom					

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Enzalutamid (Xtandi™)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Beträchtlich	1.113–4.422

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

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Enzalutamid eine Zielpopulation in Höhe von 1.113–4.422 GKV-versicherten Patienten.

Das vorliegende Dossier untersucht den Zusatznutzen von Enzalutamid zur medikamentösen Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Die Therapie mit Enzalutamid in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie PROSPER einen beträchtlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde aufgrund ihrer hohen qualitativen Ergebnissicherheit als Hinweis für den Zusatznutzen gewertet.

Der beträchtliche Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum Abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation zeigt sich insbesondere in der signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes wiesen die Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 Monaten im Vergleich zur alleinigen ADT auf. Der frühzeitige Einsatz von überlebensverlängernden medikamentösen Behandlungsoptionen ist für das vorliegende Patientenkollektiv von besonderer Bedeutung. Weiterhin zeigt sich der Zusatznutzen von Enzalutamid auch in einer Verzögerung eines Einsatzes einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. einer zytotoxischen Chemotherapie. Für das Sicherheitsprofil zeigt sich im aktuellen 3. Datenschnitt, dass die positiven Effekte durch Enzalutamid die negativen klar überwiegen. Dies ist insbesondere durch die Relevanz der positiven Effekte von

Enzalutamid auf das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen der Nieren und Harnwege begründet. Die beobachteten negativen Effekte von Enzalutamid sind hingegen überwiegend von geringerer Schwere und Relevanz und können durch geeignete Maßnahmen während der Therapie gut behandelt werden.

Die Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität (3. Datenschnitt), Morbidität (1. und 3. Datenschnitt) und Lebensqualität (zum 1. Datenschnitt) sowie der Sicherheit (1. und 3. Datenschnitt) ergibt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation (Modul 4A dieses Dossiers, Abschnitt 4.4.2; sowie das Modul 4 zur Ersteinreichung).

Da die Studienpopulation ausschließlich Patienten aus dem für Enzalutamid zugelassenen Anwendungsgebiet beinhaltet, d. h. erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, ergibt sich aus den Studienergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen für alle Patienten innerhalb dieses Anwendungsgebiets von Enzalutamid. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet entspricht. Insofern ergibt sich, wie in Tabelle 3-12 dargestellt eine Spanne von 1.113–4.422 GKV-Patienten in der Zielpopulation, für welche ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

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

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

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

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung des Abschnittes 3.2.3 waren die Daten des RKI in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zu Krebs in Deutschland aus dem Jahr 2011/2012, 2013/2014 und 2015/2016 sowie zur Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland zwischen 1990 und 2010. Zusätzlich wurden ergänzende Daten zum Thema Prostatakarzinom aus Datenbankabfragen beim RKI/Zentrum für Krebsregisterdaten herangezogen.

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

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bzw. der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen wurde sowohl auf die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen und angeführten Quellen Bezug genommen als auch weitere Quellen mit Fokus auf internationale epidemiologische Daten aus Primärquellen herangezogen.

Zentrale Quelle zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation waren die Daten des Statistischen Bundesamtes mit dem Stand vom 30.06.2019 sowie der Statistik KF19Bund mit Stand vom Juni 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. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe [online]. Stand: 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 23.12.2019]. 2019.
2. Leitzmann, M. F., Rohrmann, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology* 2012; 4: 1-11.
3. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübben, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1 – Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf [Zugriff: 03.09.2019]. 2019.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. Stand: 2010. URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?blob=publicationFile> [Zugriff: 09.01.2018]. 2010.
5. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology* 2006; 1: 4-4.
6. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 2020. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Zugriff: 26.03.2020]. 2020.
7. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate Cancer: diagnosis and treatment [online]. Stand: 01.2014. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068964/pdf/PubMedHealth_PMH0068964.pdf [Zugriff: 13.11.2017]. 2014.
8. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. Stand: 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?blob=publicationFile [Zugriff: 05.01.2018]. 2017.
9. Ozcan, T., Bozlu, M., Muslu, N., Gozukara, K. H., Seyis, S. et al. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. *Swiss medical weekly* 2009; 139(45-46): 672-5.

10. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3800-6.
11. Mohler, J. L., Srinivas, S., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., Bekelman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer. Version 1.2020 [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Zugriff: 26.03.2020]. 2020.
12. Humphrey, P. A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004; 17(3): 292-306.
13. Katzenwadel, A., Wolf, P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end. *Cancer Lett* 2015; 367(1): 12-7.
14. Saad, F., Hotte, S. J. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2010; 4(6): 380-4.
15. Anantharaman, A., Small, E. J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert review of anticancer therapy* 2017; 17(7): 625-633.
16. Cancer Research UK. About prostate cancer [online]. Stand: 05.07.2016. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/about> [Zugriff: 18.05.2018]. 2016.
17. ASCO® Cancer.Net. Prostate Cancer: Treatment Options [online]. Stand: 01.2017. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/treatment-options> [Zugriff: 05.02.2018]. 2017.
18. Chi, K. N., Protheroe, A., Rodriguez-Antolin, A., Facchini, G., Suttman, H. et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2018; 19(2): 194-206.
19. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377(4): 352-360.
20. Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2013; 14(2): 149-58.
21. Hotte, S. J., Saad, F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17 Suppl 2: S72-9.

22. Cornford, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017; 71(4): 630-642.
23. Scher, H. I., Morris, M. J., Stadler, W. M., Higano, C., Basch, E. et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016; 34(12): 1402-18.
24. Hong, J. H., Kim, I. Y. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean journal of urology* 2014; 55(3): 153-60.
25. Tombal, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23 Suppl 10: x251-8.
26. Rydzewska, L. H. M., Burdett, S., Vale, C. L., Clarke, N. W., Fizazi, K. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2017; 84: 88-101.
27. Kjöhlhede, H., Ahlgren, G., Almquist, H., Liedberg, F., Lyttkens, K. et al. ¹⁸F-choline PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. *World journal of urology* 2015; 33(11): 1749-52.
28. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology* 2016; 96: 171-176.
29. Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice* 2011; 65(11): 1180-92.
30. Inoue, T., Segawa, T., Kamba, T., Yoshimura, K., Nakamura, E. et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73(5): 1104-9.
31. European Medicines Agency (EMA). Xtandi. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. Stand: 11.03.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xtandi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [Zugriff: 23.03.2020]. 2020.
32. European Medicines Agency (EMA). ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Erleada [online]. Stand: 18.02.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erleada-epar-product-information_en.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2020.
33. European Medicines Agency (EMA). Nubeqa. darolutamide. Authorisation details [online]. Stand: 2020. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa> [Zugriff: 03.04.2020]. 2020.

34. Tomaszewski, E. L., Moise, P., Krupnick, R. N., Downing, J., Meyer, M. et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. *The patient* 2017; 10(5): 567-578.
35. Smith, M. R., Saad, F., Coleman, R., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379(9810): 39-46.
36. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Xtandi. EMA/41918/2019 [online]. Stand: 25.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2019.
37. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(26): 2465-2474.
38. Astellas Pharma. Post-hoc Analysen zur Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER zum 3. Datenschnitt. Stand: 15.04.2020. 2020.
39. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Erleada. EMA/879617/2018 [online]. Stand: 15.11.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/erleada-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2018.
40. Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(15): 1408-1418.
41. Small, E. J., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A. et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(11): 1813-1820.
42. 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.
43. N.N Highlights in Advanced Prostate Cancer From the 2019 ASCO Genitourinary Cancers Symposium: ARAMIS: Efficacy and Safety of Darolutamide in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2019; 17(4): 2-5.
44. Miller, K., Moul, J. W., Gleave, M., Fizazi, K., Nelson, J. B. et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2013; 16(2): 187-92.
45. Smith, M. R., Cook, R., Lee, K. A., Nelson, J. B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011; 117(10): 2077-85.

46. Smith, M. R., Kabbavar, 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. *J Clin Oncol* 2005; 23(13): 2918-25.
47. Halabi, S., Kelly, W. K., Ma, H., Zhou, H., Solomon, N. C. et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(14): 1652-9.
48. Smith, M. R., Saad, F., Shore, N. D., Oudard, S., Miller, K. et al. Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis-free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(5_suppl): 6-6.
49. Hechmati, G., Arellano, J., Haynes, I., Gunther, O., Worsfold, A. et al. PCN118. Impact of Bone Metastases on Quality of Life in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) at High Risk for Developing Bone Metastases. *Value in Health* 2012; 15(7): A431.
50. Liede, A., Hallett, D. C., Hope, K., Graham, A., Arellano, J. et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. *ESMO Open* 2016; 1(2): e000040.
51. Rosario, D. J., Greasley, R., Bourke, L. Castration-resistant Prostate Cancer: Preservation of Quality of Life and Well-being. *Eur Urol Focus* 2016; 2(5): 472-475.
52. Saylor, P. J., Smith, M. R. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009; 181(5): 1998-2006; discussion 2007-8.
53. Saylor, P. J., Smith, M. R. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2013; 189(1 Suppl): S34-42; discussion S43-4.
54. Dinh, K. T., Reznor, G., Muralidhar, V., Mahal, B. A., Nezoslosky, M. D. et al. Association of Androgen Deprivation Therapy With Depression in Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(16): 1905-12.
55. Merseburger, A. S., Bellmunt, J., Jenkins, C., Parker, C., Fitzpatrick, J. M. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *The oncologist* 2013; 18(5): 558-67.
56. Sullivan, P. W., Mulani, P. M., Fishman, M., Sleep, D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2007; 16(4): 571-5.
57. Smith, M. R., Mehra, M., Nair, S., Lawson, J., Small, E. J. Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer* 2019.
58. Howard, L. E., De Hoedt, A. M., Aronson, W. J., Kane, C. J., Amling, C. L. et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate cancer and prostatic diseases* 2016; 19(4): 380-384.

59. Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. *Urologic oncology* 2012; 30(4 Suppl): S15-9.
60. Frieling, J. S., Basanta, D., Lynch, C. C. Current and Emerging Therapies for Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2015; 22(1): 109-120.
61. Metwalli, A. R., Rosner, I. L., Cullen, J., Chen, Y., Brand, T. et al. Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. *Urologic oncology* 2014; 32(6): 761-8.
62. Howard, L. E., Moreira, D., De Hoedt, A., Aronson, W. J., Kane, C. J. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU international* 2017; 120(5b): e80-e86.
63. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predicting bone scan positivity in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2015; 18(4): 333-7.
64. 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.
65. Lin, J. H., Macomson, B., Tunceli, O., Pericone, C., Behl, A. S. et al. Association of prostate specific-antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15_suppl): e16525-e16525.
66. Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294(4): 433-439.
67. Crawford, E. D., Stone, N. N., Yu, E. Y., Koo, P. J., Freedland, S. J. et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014; 83(3): 664-9.
68. Saad, F., Aprikian, A., Finelli, A., Fleshner, N. E., Gleave, M. et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2019; 13(10): 307-314.
69. Rozet, F., Roumeguère, T., Spahn, M., Beyersdorff, D., Hammerer, P. Non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a call for improved guidance on clinical management. *World journal of urology* 2016; 34(11): 1505-1513.
70. Morgans, A. From the Desk of the Editor: "Targeting the Unseen: Advances in Treatment of M0 CRPC" [online]. Stand: 2018. URL: <https://www.urotoday.com/center-of-excellence/advanced-prostate-cancer/from-the-editor/103457-targeting-the-unseen-advances-in-treatment-of-m0-crpc.html> [Zugriff: 18.09.2018]. 2018.

71. Martínez-Piñeiro, L., Antolín, A. R., Romero, M. E. J., Ramos, J. B. G., Bellido, D. L. et al. Prevalence and severity of fatigue in castration resistant prostate cancer in Spain: VITAL study. *Annals of Oncology* 2016; 27(suppl_6): 741P-741P.
72. Ryan, C. J., Crawford, E. D., Shore, N. D., Underwood, W., 3rd, Taplin, M. E. et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2018; 200(2): 344-352.
73. Smith, M. R., Antonarakis, E. S., Ryan, C. J., Berry, W. R., Shore, N. D. et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *European urology* 2016; 70(6): 963-970.
74. Penson, D. F., Armstrong, A. J., Concepcion, R., Agarwal, N., Olsson, C. et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(18): 2098-106.
75. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
76. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
77. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
78. Medipha Santé. Pamorelin® LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
79. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
80. ALIUD PHARMA® GmbH. Flutamid AL 250: Fachinformation [online]. Stand: 11.2014. URL: www.gelbe-liste.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2014.
81. AbZ-Pharma GmbH. Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
82. TEVA GmbH. Cyproteronacetat-GRY® 50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 02.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
83. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
84. Janssen-Cilag International NV. Erleada® 60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.

85. European Medicines Agency (EMA). ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS. Nubeqa [online]. Stand: 01.04.2020. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 03.04.2020]. 2020.
86. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ESTRAMUSTIN 140 HEXAL Hartkapseln 100 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 05.03.2020]. 2020.
87. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management [online]. Stand: 09.05.2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131> [Zugriff: 03.12.2019]. 2019.
88. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. Stand: 04.2015. 2015.
89. Lowrance, W. T., Murad, M. H., Oh, W. K., Jarrard, D. F., Resnick, M. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. The Journal of Urology 2018; 200: 1-9.
90. Cookson, M. S., Lowrance, W. T., Murad, M. H., Kibel, A. S. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol 2015; 193(2): 491-9.
91. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Prostatakarzinom [online]. Stand: 08.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 15.04.2020]. 2019.
92. World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2014. Stand: 2014. 2014.
93. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 1999-2016 in Deutschland. [online]. Stand: 31.07.2019. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 27.01.2020]. 2019.
94. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe [online]. Stand: 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 16.01.2018]. 2013.
95. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe [online]. Stand: 2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0I.pdf [Zugriff: 16.01.2018]. 2010.
96. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe [online]. Stand: 2012. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 16.01.2018]. 2012.

97. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe [online]. Stand: 2015. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=F02E32C1C5024BCB7CDD8761A0202AF5.1_cid372?](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=F02E32C1C5024BCB7CDD8761A0202AF5.1_cid372?_blob=publicationFile) blob=publicationFile [Zugriff: 16.01.2018]. 2015.
98. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). 1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2004-2016 in Deutschland. [online]. Stand: 31.07.2019. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 23.12.2019]. 2019.
99. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2004-2016 in Deutschland. [online]. Stand: 31.07.2019. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 23.12.2019]. 2019.
100. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 1999-2016 in Deutschland. [online]. Stand: 31.07.2019. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 23.12.2019]. 2019.
101. Alemanyeh, B., Buysman, E., Parry, D., Becker, L., Nathan, F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *Journal of medical economics* 2010; 13(2): 351-61.
102. Berruti, A., Mosca, A., Porpiglia, F., Bollito, E., Tucci, M. et al. Chromogranin A expression in patients with hormone naive prostate cancer predicts the development of hormone refractory disease. *J Urol* 2007; 178(3): 838-43.
103. Bianco, F. J., Jr., Wood, D. P., Jr., Cher, M. L., Powell, I. J., Souza, J. W. et al. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clinical prostate cancer* 2003; 1(4): 242-7.
104. Cabrera, C., Hirst, C., Hayflinger, C., Koo, L. Comorbidity among Hormone Resistant Prostate Cancer Patients in the US. Abstracts of the 26th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, 19–22 August 2010, Brighton, UK. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19(S1): S261.
105. Morgan, C., McEwan, P., Chamberlain, G., Cabrera, C., Parry, D. PCN17. Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC): A UK Epidemiology Study. *Value in Health* 2010; 13(3): A26.

106. Hirst, C. J., Cabrera, C., Kirby, M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. *Cancer epidemiology* 2012; 36(6): e349-53.
107. Sternberg, C. N., Baskin-Bey, E. S., Watson, M., Worsfold, A., Rider, A. et al. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol* 2013; 13: 58.
108. Akaza, H., Carroll, P., Cooperberg, M. R., Hinotsu, S. Fifth Joint Meeting of J-CaP and CaPSURE: advancing the global understanding of prostate cancer and its management. *Japanese journal of clinical oncology* 2012; 42(3): 226-36.
109. Berruti, A., Tucci, M., Mosca, A., Tarabuzzi, R., Gorzegno, G. et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *British journal of cancer* 2005; 93(6): 633-8.
110. Saad, F., Mehra, M., Small, E. J., Lawson, J., Dasgupta, A. et al. PD10-04. A POPULATION-BASED STUDY OF THE ASSOCIATION OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN DOUBLING TIME (PSADT) WITH METASTASIS-FREE SURVIVAL (MFS) AND OVERALL SURVIVAL (OS) IN NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (NMCRPC) PATIENTS (PTS). *The Journal of Urology* 2018; 199(4): e229.
111. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. Stand: 02.10.2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff: 07.01.2020]. 2019.
112. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF19Bund. Stand: Juli 2019 [online]. Stand: 07.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf [Zugriff: 07.01.2020]. 2019.
113. Astellas Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation. Stand: 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 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Kontinuierlich (einmal täglich)	365	365
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie* oder LHRH-Analogon)		Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	365
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. Abkürzungen: LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. * Eine vorausgegangene Orchiektomie ist keine begleitende Maßnahme zur Therapie mit Enzalutamid, sodass sie in den Kosten nicht berücksichtigt wird. Siehe auch Erläuterungen im Text.				

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

Die Tabelle 3-17 beinhaltet sowohl das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie, welche am 10. August 2017 vom G-BA im Rahmen eines Beratungsgespräches festgelegt und in der Niederschrift festgehalten wurde (Beratungsanforderung 2017-B-107). (1):

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

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

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.“

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Enzalutamid (Xtandi™) wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 160 mg (4 x 40 mg) als tägliche Einmalgabe in oraler Form empfohlen. Bei Patienten, welche nicht chirurgisch kastriert sind, soll während der Behandlung mit Enzalutamid die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen fortgesetzt werden. (2) Unberücksichtigt bleiben allerdings die Kosten für eine eventuelle, vorausgegangene Orchiektomie, da diese nicht zeitgleich erfolgt. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und aus der Produktinformation von Xtandi™ keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wird entsprechend der Verfahrensordnung von einer ganzjährigen Therapie ausgegangen.

Als LHRH-Agonisten sind zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms in Deutschland Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin sowie die LHRH-Antagonisten Abarelix und Degarelix zugelassen. (1)

*Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation**LHRH-Agonisten*

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

Goserelin (Zoladex®) wird als Depotimplantat alle 28 Tage (3,6 mg) oder dreimonatlich (10,8 mg) verabreicht. (7, 8) Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat zur dreimonatlichen Verabreichung in der Packungsgröße N2 herangezogen.

Leuprorelin kann monatlich (ELIGARD® 7,5 mg, Enantone® Monats-Depot 3,75 mg), als 3- (ELIGARD® 22,5 mg, Trenantone® 11,25 mg) oder als 6-Monats-Depotpräparat (ELIGARD® 45 mg, Sixantone® 30 mg) mittels Injektion bzw. in Form von Retardmikrokapseln in je nach Anwendungszeitraum pro Gabe unterschiedlicher Wirkstärke verabreicht werden. (9-14) Speziell für das palliative Setting stehen zudem die monatliche (Lutrate® Depot 3,75 mg) oder dreimonatliche Depotinjektion (Lutrate® Depot 22,5 mg) zur Verfügung. (15, 16) Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das LEUPROLIN-ratiopharm 3-Monats-Depot in der Packungsgröße N2 herangezogen.

Buserelin wird täglich (Profact® pro injectione: subkutan an Behandlungstagen 1 bis 7 in drei Einzeldosen pro Tag, Profact® nasal: ab 8. Behandlungstag sechsmal täglich zwei Sprühstöße) oder als 2- (Profact® Depot 6,3 mg) bzw. 3-Monats-Depot (Profact® Depot 9,45 mg) verabreicht. (17-19) Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat für die dreimonatliche Verabreichung in der Packungsgröße N2 herangezogen.

Histrelin (VANTAS 50 mg Implantat) ist seit dem 01.03.2015 außer Vertrieb. (20) Seit dem 15.02.2017 wird Histrelin gar nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Eine Darstellung der Kosten erfolgt daher im Weiteren nicht mehr.

LHRH-Antagonisten

Degarelix wird monatlich (FIRMAGON 80 mg bzw. FIRMAGON 120 mg [einmalig zwei Applikationen als Anfangsdosis]) verabreicht. (21, 22) Für die vorliegende Kostenberechnung wird die Erhaltungsdosis von monatlich 80 mg FIRMAGON sowie die N3-Packung, welche einem Quartal entspricht, herangezogen.

Abarelix (PLENAXIS 100 mg) ist seit dem 01.06.2014 außer Vertrieb. (23) Seit dem 15.05.2016 wird Abarelix gar nicht mehr in der Lauer-Taxe gelistet. Eine Darstellung erfolgt daher im Weiteren nicht mehr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich (einmal täglich)	365
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH- Analogon)		Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)			
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH- Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko- nmCRPC	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	365
<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>			
Abkürzungen: LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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				
Enzalutamid				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,16 g	365 x 0,16 g = 58,40 g
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)				
LHRH-Agonisten				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Depot-injektion)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,09 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 1 Dosierungseinheit für Depot-arzneiformen	4 x 5 mg ^a = 20,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelin-acetat)	365 x 0,11 mg = 40,15 mg
LHRH-Antagonisten				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)				
LHRH-Agonisten				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Depot-injektion)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,09 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 1 Dosierungseinheit für Depot-arzneiformen	4 x 5 mg ^a = 20,0 mg
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelin-acetat)	365 x 0,11 mg = 40,15 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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)
LHRH-Antagonisten				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	365	Amtliche DDD: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,50 mg
Abkürzungen: DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; mg: Milligramm; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. a: LEUPRONE HEXAL 3-Monats-Depot 5 mg				

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

Die Angaben zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-19 basieren auf der *Defined Daily Dose* (DDD) und wurden der Anatomisch-therapeutisch chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt für das Jahr 2018 entnommen. (24) Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient errechnet sich durch Multiplikation der DDD mit den Behandlungstagen pro Jahr.

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

Nach Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) beziehen sich die DDD für Buserelin-, Goserelin- und Triptorelin-haltige Depotimplantate bzw. Depotinjektionen auf die Base und einen Zyklus von 28 Tagen. Für Leuprorelin-haltige Depotarzneiformen wird abweichend zum Vorgehen der Welt Gesundheitsorganisation (WHO) die DDD auf eine Dosiseinheit (entspricht einer Applikationsform) je Behandlungszeitraum festgesetzt. (24) Folglich ergibt sich für Leuprorelin auf Basis des 5 mg Depotimplantates (3 Monate) ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 20,0 mg (4 Dosiseinheiten x je 5 mg je Applikation = 20,0 mg).

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

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

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

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		
Enzalutamid		
Enzalutamid	PZN: 13980224 XTANDI 40 mg Filmtabletten 112 Filmtabletten zu 40 mg, N2 3.422,34 €	3.420,57 €
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		
LHRH-Agonisten		
Triptorelin	PZN: 01164689 Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 944,17 €	890,74 €
Goserelin	PZN: 00244831 Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.013,29 €	956,03 €

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
Leuprorelin	PZN: 13839626 LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, N2 730,51 €	641,81 €
Buserelin	PZN: 00577515 Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.027,87 €	969,80 €
LHRH-Antagonisten		
Degarelix	PZN: 06436514 FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 563,64 €	531,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)		
LHRH-Agonisten		
Triptorelin	PZN: 01164689 Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 944,17 €	890,74 €
Goserelin	PZN: 00244831 Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.013,29 €	956,03 €
Leuprorelin	PZN: 13839626 LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, N2 730,51 €	641,81 €
Buserelin	PZN: 00577515 Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.027,87 €	969,80 €

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
LHRH-Antagonisten		
Degarelix	PZN: 06436514 FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 563,64 €	531,28 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> , PZN: Pharmazentralnummer.		

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

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 01.03.2020. (25-30)

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenabgabepreis von Enzalutamid beträgt 3.422,34 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) und der Herstellerabgabepreis 2.745,34 €. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises werden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird. Im Falle von Enzalutamid fällt kein Herstellerrabatt an, da durch den Erstattungsbetrag mit Wirkung zum 01.05.2018 die gesetzlichen Abschläge nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V abgelöst wurden. Eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten kann Tabelle 3-21 entnommen werden.

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

	Herstellerabgabepreis (HAP) für eine Packung Xtandi™ 40 mg Filmtabletten, 112 Stück	2.745,34 €	
+	Großhandelshöchstzuschlag (3,15 % auf HAP [maximal 37,80 €] + 70 Cent)	38,50 €	§ 2 AMPreisV Großhandelszuschläge für Fertigarzneimittel
=	Apothekeneinkaufspreis (AEP)	2.783,84 €	
+	Apothekenzuschlag (3 % auf AEP + 8,35 € + 21 Cent)	92,08 €	§ 3 (1) AMPreisV Apothekenzuschläge für Fertigarzneimittel
=	Netto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	2.875,92 €	
+	Umsatzsteuer (19 % auf Netto-AVP)	546,42 €	
=	Brutto-Apothekenverkaufspreis (AVP)	3.422,34 €	
-	Gesetzlicher Apothekenabschlag (1,77 € aktuell)	1,77 €	§ 130 SGB V Rabatt
-	Gesetzlicher Herstellerabschlag (7 % vom HAP)	0 € ^a	§ 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer
=	GKV Kosten des Arzneimittels	3.420,57 €	
Abkürzungen: AEP: Apothekeneinkaufspreis; AMPreisV: Arzneimittelpreisverordnung; AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HAP Herstellerabgabepreis; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch. a: Im Falle von Xtandi™ wurden die gesetzlichen Abschläge nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V mit dem Erstattungsbetrag abgelöst.			

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 3.420,57 €.

Für die anderen Präparate wurde bei der Berechnung analog verfahren.

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

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

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

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

Arzneimittel	Hersteller abgabe- preis in Euro	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
Enzalutamid (Xtandi 40 mg, 112 Stück)	2.745,34 €	0,00 €	2.783,84 €	1,77 €	3.422,34 €	3.420,57 €
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)						
LHRH-Agonisten						
Triptorelin (Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück)	738,05 €	51,66 € ^b	762,00 €	1,77 €	944,17 €	890,74 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück)	792,72 €	55,49 € ^b	818,39 €	1,77 €	1.013,29 €	956,03 €
Leuprorelin (LEUPROLIN- ratiopharm 11,25 mg, 2 Stück)	569,05 €	34,14 € ^b 52,79 € ^c	587,68 €	1,77 €	730,51 €	641,81 €
Buserelin (Profact® Depot 9,45 mg, 2 Stück)	804,26 €	56,30 € ^b	830,29 €	1,77 €	1.027,87 €	969,80 €
LHRH-Antagonisten						
Degarelix (FIRMAGON 80 mg, 3 Stück)	437,07 €	30,59 € ^b	451,54 €	1,77 €	563,64 €	531,28 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)						
LHRH-Agonisten						
Triptorelin (Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück)	738,05 €	51,66 € ^b	762,00 €	1,77 €	944,17 €	890,74 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück)	792,72 €	55,49 € ^b	818,39 €	1,77 €	1.013,29 €	956,03 €

Arzneimittel	Hersteller abgabe- preis in Euro	Hersteller abschlag in Euro	Apotheken einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheken- verkaufs- preis in Euro	GKV- Preis ^a nach Rabatten in Euro
Leuprorelin (LEUPROLIN- ratiopharm 11,25 mg, 2 Stück)	569,05 €	34,14 € ^b 52,79 € ^c	587,68 €	1,77 €	730,51 €	641,81 €
Buserelin (Profact® Depot 9,45 mg, 2 Stück)	804,26 €	56,30 € ^b	830,29 €	1,77 €	1.027,87 €	969,80 €
LHRH-Antagonisten						
Degarelix (FIRMAGON 80 mg, 3 Stück)	437,07 €	30,59 € ^b	451,54 €	1,77 €	563,64 €	531,28 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; mg: Milligramm; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch. a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und Abs. 3b						

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 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-23: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine	Keine
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.				

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

Entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. (9-11, 7, 8, 3, 15, 16, 4-6, 17-19, 12-14, 21, 22, 2)

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)			
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Keine	Keine
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie 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 3-26: 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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel					
Enzalutamid					
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	44.588,40 € ^a	Keine	Keine	44.588,40 €
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)					
LHRH-Agonisten					
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.781,48 € ^b	Keine	Keine	1.781,48 €
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.912,06 € ^c	Keine	Keine	1.912,06 €
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.283,62 € ^d	Keine	Keine	1.283,62 € ^f

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 ^{a,b}
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.939,60 € ^e	Keine	Keine	1.939,60 €
LHRH-Antagonisten					
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	2.125,12 € ^f	Keine	Keine	2.125,12 €
Gesamt	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	45.872,02 € – 46.713,52 €	Keine	Keine	45.872,02 € – 46.713,52 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)					
LHRH-Agonisten					
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.781,48 € ^b	Keine	Keine	1.781,48 €
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.912,06 € ^c	Keine	Keine	1.912,06 €
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.283,62 € ^d	Keine	Keine	1.283,62 € ^f
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.939,60 € ^e	Keine	Keine	1.939,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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 €	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro ^{a,b}
LHRH-Antagonisten					
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	2.125,12 € ^f	Keine	Keine	2.125,12 €
Gesamt	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.283,62 € – 2.125,12 €	Keine	Keine	1.283,62 € – 2.125,12 €
Quelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten: (31) a: Tagestherapiekosten von 122,16 € multipliziert mit 365 Tagen b: 2 Packungen Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 c: 2 Packungen Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 d: 2 Packungen LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, N2 e: 2 Packungen Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 f: 4 Packungen FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom					

Berechnung der Jahrestherapiekosten

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Enzalutamid

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

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

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

$$(3.420,57 \text{ €} : 112 \text{ Filmtabletten}) \times 4 \text{ Filmtabletten} = 122,16 \text{ € pro Tag}$$

$$122,16 \text{ €} \times 365 = 44.588,40 \text{ € pro Jahr}$$

Somit betragen für Enzalutamid die Tagestherapiekosten 122,16 € und die Jahrestherapiekosten 44.588,40 € pro Patient bei 365 Verabreichungen pro Jahr.

Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

LHRH-Agonisten

Triptorelin

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

$$890,74 \text{ €} \times 2 = 1.781,48 \text{ € pro Jahr}$$

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für Triptorelin auf 1.781,48 € bei zwei Verabreichungen eines 6-Monats-Depots pro Jahr.

Goserelin

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

$$956,03 \text{ €} \times 2 = 1.912,06 \text{ €}$$

Die Therapiekosten betragen für Goserelin bei vier Verabreichungen eines 3-Monats-Depots jährlich 1.912,06 € pro Patient.

Leuprorelin

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Leuprorelin basieren auf ELIGARD 22,5 mg LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat (N2, 2 Stück). Die Verabreichung von Leuprorelin erfolgt alle drei Monate, weshalb pro Jahr zwei N2-Packungsgrößen von LEUPROLIN-ratiopharm benötigt werden:

$$641,81 \text{ €} \times 2 = 1.283,62 \text{ € pro Jahr}$$

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für Leuprorelin demnach auf 1.283,62 € bei vier Verabreichungen pro Jahr.

Buserelin

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

$$969,80 \text{ €} \times 2 = 1.939,60 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten pro Patient belaufen sich für Buserelin demnach auf 1.939,60 € bei vier Verabreichungen pro Jahr.

*LHRH-Antagonisten**Degarelix*

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

$$531,28 \text{ €} \times 4 = 2.125,12 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten für Degarelix betragen auf Basis von vier N3-Packungsgrößen jährlich 2.125,12 € pro Patient.

Insgesamt ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivationstherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 45.872,02 € – 46.713,52 € pro Patient. Die Bildung der Spanne erfolgte unter Berücksichtigung des günstigsten (Leuprorelin) sowie teuersten (Degarelix) LHRH-Analogon.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bei alleiniger Betrachtung des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivationstherapie entstehen Jahrestherapiekosten in Höhe von 1.283,62 € – 2.125,12 €.

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.

Hinsichtlich der Männer mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom wird von einer Zielpopulation in Höhe von 1.113–4.422 GKV-Patienten ausgegangen.

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

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

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Enzalutamid wurde von Astellas die vom G-BA festgelegte ZVT „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ herangezogen. (1)

Derzeit sind nur wenige Behandlungsmöglichkeiten (Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid) spezifisch für das Hochrisiko-nmCRPC zugelassen und es fehlt an einem klar definierten Therapiestandard. In der aktuellen Fassung der deutschen S3-Leitlinie mit Stand von Mai 2019 wird zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 4). Für die weiteren Wirkstoffe – wie zum Beispiel Abirateronacetat oder Docetaxel – liegt keine Evidenz zur Behandlung eines PSA-Rezidivs vor, weshalb für diese keine Empfehlungen in den Leitlinien vorliegen. (32) Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die aktuelle S3-Leitlinie vor Zulassung der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren veröffentlicht wurde und diese daher allein aus dem zeitlichen Aspekt noch nicht enthalten sein können. Auch die im Mai 2019 veröffentlichte S3-Leitlinie weist zur Vorversion aus dem April 2018 lediglich redaktionelle Überarbeitungen auf.

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

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

Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Als Kontraindikationen von Enzalutamid sind in der Produktinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Enzalutamid enthaltenen sonstigen Bestandteile sowie eine potenzielle Schwangerschaft genannt. (2) Es ist somit nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

In der PROSPER-Studie war der häufigste Grund des Therapieabbruchs unter Enzalutamid die Krankheitsprogression, gefolgt von Nebenwirkungen (siehe Modul 4A) sowie zurückgezogener Einwilligung durch die Patienten (siehe Modul 4A). Aufgrund der relativ guten Verträglichkeit von Enzalutamid erscheint die Annahme plausibel, dass die meisten Patienten die Therapie längerfristig fortführen werden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Enzalutamid lag in der PROSPER-Studie zum 3. Datenschnitt bei medianen 33,9 Monaten. Insgesamt scheinen die Therapieabbruchraten keinen Einfluss auf den

Versorgungskontext und die geschätzten erwarteten jährlichen Versorgungsanteile zu haben, da Patienten voraussichtlich eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr haben werden.

Versorgungskontext

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Es ist davon auszugehen, dass Leitlinien einen Einfluss auf den Einsatz des Medikamentes haben. Im Bereich der Onkologie werden die Leitlinien kontinuierlich aktualisiert und an die neueste Datenlage angepasst. Enzalutamid wird bereits in der deutschen sowie den internationalen Leitlinien in der Indikation „Behandlung des mCRPCs nach Chemotherapie“ sowie „Behandlung des mCRPCs vor Chemotherapie“ genannt. (33-35, 32, 36, 37) Für das Hochrisiko-nmCRPC wird Enzalutamid in der NCCN-Leitlinie, in der Leitlinie der AUA (Grad A), mit dem Level 1 und einem starken Empfehlungsgrad in der CUA-CUOG-Leitlinie sowie einem starken Empfehlungsgrad in der EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Leitlinie empfohlen. (33-35, 32, 36-38)

Im Gegensatz zu den internationalen Leitlinien finden die bereits zugelassen Wirkstoffe Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid in der aktuellen Version der S3-Leitlinie noch keine Berücksichtigung. (33-35, 32) Es ist nicht absehbar, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit die Empfehlungen Eingang in die Versorgungspraxis finden werden.

Ambulanter und stationärer Bereich

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

Weitere Neuzulassungen

Neben Enzalutamid ist auch Apalutamid der Firma Janssen-Cilag GmbH sowie Darolutamid der Firma Bayer AG bereits zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC zugelassen. Wie im Dossier zur Ersteinreichung (Vorgangsnummer: 2018-12-01-D-411) beschrieben, wurde für Enzalutamid und Apalutamid ein vergleichbarer Marktanteil (50:50) angenommen. (39) Mit anstehender Zulassung von Darolutamid als weiteren Wirkstoff im Anwendungsgebiet ist eine Angabe der zukünftigen Marktanteile zwischen den drei Behandlungsoptionen Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid nicht abschätzbar.

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

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

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Aspekte geht Astellas davon aus, dass die erwartete Patientenpopulation und damit die zu erwartenden Jahrestherapiekosten reduziert sein werden. In den nachfolgenden Jahren wird aufgrund eines breiteren Einsatzes sensitiverer Diagnostik (z. B. PSMA-PET) von einer rückläufigen Patientenzahl ausgegangen. Da zum aktuellen Zeitpunkt keine valide Schätzung abgegeben werden kann, wird auf die Ausweisung der Patientenpopulation in den nachfolgenden Jahren verzichtet.

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

Die Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Apothekenverkaufspreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der WEBAPO®LAUER-Steuer am 01.03.2020 entnommen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.4.6 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017.
2. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
3. Ferring GmbH. DECAPEPTYL N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 01.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
4. Ipsen Pharma GmbH. Pamorelin® LA 3,75 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
5. Medipha Santé. Pamorelin® LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
6. Medipha Santé. Pamorelin® LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
7. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 3,6 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
8. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
9. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 7,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
10. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
11. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
12. Takeda GmbH. Enantone® Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.

13. Takeda GmbH. Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
14. Takeda GmbH. Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
15. GP PHARM, S.A. Lutrate® Depot 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
16. GP PHARM, S.A. Lutrate® Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. Stand: 06.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2015.
19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® pro injectione/Profact® nasal: Fachinformation [online]. Stand: 07.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2016.
20. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu VANTAS 50 mg Implantat [online]. Stand: 15.02.2017. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2017.
21. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
22. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 12.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PLENAXIS 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension [online]. Stand: 15.05.2016. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 03.10.2018]. 2016.
24. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. Stand: 2019. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf> [Zugriff: 30.01.2020]. 2019.
25. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Xtandi 40 mg Filmtabletten 112 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.
26. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PROFACT Depot 9,45 mg 3-Monatsimplant.i.e.F.-Spr. 2X1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.

27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ZOLADEX 10,8 mg 3-Monats Depot Implant.i.e.F.-Spr. 2 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspr.m.Implant. 2 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.
29. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PAMORELIN LA 22,5 mg P.u.LM.z.H.e.Depot-Inj.-Susp. 1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.
30. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FIRMAGON 80 mg Plv.u.Lösungsm.z.Her.e.Inj.-Lsg. 3 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 04.03.2020]. 2020.
31. Astellas Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2020. 2020.
32. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübber, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1 – Mai 2019. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2019. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf [Zugriff: 03.09.2019]. 2019.
33. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 2020. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Zugriff: 26.03.2020]. 2020.
34. Saad, F., Aprikian, A., Finelli, A., Fleshner, N. E., Gleave, M. et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada 2019; 13(10): 307-314.
35. Mohler, J. L., Srinivas, S., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., Bekelman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Prostate Cancer. Version 1.2020 [online]. Stand: 16.03.2020. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Zugriff: 26.03.2020]. 2020.
36. Cookson, M. S., Lowrance, W. T., Murad, M. H., Kibel, A. S. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol 2015; 193(2): 491-9.
37. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. Stand: 04.2015. 2015.
38. Lowrance, W. T., Murad, M. H., Oh, W. K., Jarrard, D. F., Resnick, M. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. The Journal of Urology 2018; 200: 1-9.

39. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 3 A Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom [online]. Stand: 19.11.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2783/2018-11-19_Modul3A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 25.01.2020]. 2018.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Enzalutamid 40 mg Filmtabletten wurden der aktuellen Fachinformation (FI) von Enzalutamid entnommen: (1) Berücksichtigt wurde hierbei der gesamte Abschnitt 4 (Klinische Angaben).

Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

Sollte der Patient die Einnahme von Xtandi zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verschriebene Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der

Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

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

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren

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

Ältere Personen

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRisiko von Krampfanfällen

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Schwere Leberfunktionsstörung

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

Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen

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

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

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

Anwendung zusammen mit Chemotherapie

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

CYP2C8-Inhibitoren

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

CYP2C8- und CYP3A4-Induktoren

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

Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

Enzyminduktion

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

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

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Gabe von Enzalutamid (160 mg einmal täglich) mit einer oralen Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten an Patienten mit Prostatakarzinom führte zu einer Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %, einer Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 % und einer Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %. UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden. In einer klinischen Studie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) hatte Xtandi (160 mg einmal täglich) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Docetaxel (75 mg/m² als Infusion alle 3 Wochen). Die AUC von Docetaxel sank um 12 % [Verhältnis der geometrischen Mittel (GMR) = 0,882 (90 % KI: 0,767; 1,02)] während die C_{max} um 4 % [GMR = 0,963 (90 % KI: 0,834; 1,11)] abnahm.

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

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

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

CYP1A2- und CYP2C8-Substrate

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

P-gp-Substrate

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

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

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

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

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

Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

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

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

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

Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

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

* Spontanmeldungen nach Markteinführung

** Beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen*Krampfanfall*

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

In der AFFIRM-Studie kam es bei sieben von 800 Patienten (0,9 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall.

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

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

Überdosierung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der *European Public Assessment Report* (EPAR) liegt mit Stand vom 25.01.2019 vor. (2) In der Produktinformation sind im Annex II die nachfolgend aufgelisteten Punkte bezüglich der Bedingungen des Inverkehrbringens enthalten. (3)

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

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem Bewertungsbericht des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) (4) sowie dem *EU Risk Management Plan* (RMP) (5) entnommen.

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

Tabelle 3-29: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

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

Tabelle 3-30: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko- minimierung
Krampfanfälle	- Fachinformation, Abschnitte: 4.4, 4.7, 4.8 und 4.9 - Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 - Eine Empfehlung, dass die Entscheidung zur Therapieweiterführung bei Patienten mit Krampfanfällen von Fall zu Fall getroffen werden soll, wird in der Fachinformation im Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage in den Abschnitten 2 und 4 aufgeführt. - Begleitmedikationen, die mit einem höheren Risiko für Krampfanfälle verbunden sind, werden in der Packungsbeilage im Abschnitt 2 beschrieben.	Keine
Stürze Nicht- pathologische Fraktur Ischämische Herzerkrankung	- Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) - Packungsbeilage, Abschnitt 4 (Nebenwirkungen)	Keine

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Produktinformation von Enzalutamid (Xtandi) (3), dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (4) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) (5) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report - Xtandi. EMA/41918/2019 [online]. Stand: 25.01.2019. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff: 25.03.2020]. 2019.
3. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi 40 mg Weichkapseln bzw. 40mg/80mg Filmtabletten: Produktinformation [online]. Stand: 11.03.2020. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf [Zugriff: 26.03.2020]. 2020.
4. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. EMA/CHMP/525184/2018. Stand: 20.09.2018. 2018.
5. Astellas Pharma B.V. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN. RMP Version number: 12.5. Stand: 13.09.2018. 2018.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-31: 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)
1	Durchführung und Überwachung der Behandlung durch einen erfahrenen Arzt bzw. Facharzt	Seite 1; Abschnitt 4.2 „Die Behandlung mit Enzalutamid sollte von einem spezialisierten Arzt mit Erfahrung in der medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden.“	ja
2	Bestimmung der Thromboplastinzeit aus dem Plasma (EBM-Ziffer 32113)	Seite 1; Abschnitt 4.4 „Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der <i>International Normalised Ratio</i> (INR)-Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Enzalutamid (Xtandi™) mit dem Stand vom 10.2018 herangezogen. (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Keiner der oben aufgeführten Leistungen ist bisher nicht oder nicht vollständig im EBM abgebildet. Die Durchführung und Überwachung der Behandlung von Enzalutamid von einem erfahrenen Arzt mit Kenntnis des Prostatakarzinoms erfordert keine EBM-Ziffer. Die gegebenenfalls notwendige Messung des INR-Wertes über die Thromboplastinzeit des Plasmas ist bereits über die vorhandene EBM-Ziffer 32113 abgebildet.

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

Für die Bezeichnung ärztlicher Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Enzalutamid wurde die EBM-Version 2. Quartal 2020 mit dem Stand vom 01.04.2020 herangezogen. (2)

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. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 04.03.2020]. 2018.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020 [online]. Stand: 01.04.2020. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2020.pdf [Zugriff: 03.04.2020]. 2020.