

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Radium-223-dichlorid (Xofigo[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung von Patienten mit
kastrationsresistentem Prostatakarzinom, mit
symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte
viszerale Metastasen*

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

Stand: 13.12.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	53
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	93
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	102
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	105
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	107
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	109
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	112
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	117
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	117
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	126
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Stadieneinteilung für Tumore	18
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 7. Edition.....	19
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, 2007-2008 ICD-10 C61	30
Tabelle 3-4: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms ICD-10 C61, Deutschland, 2000 bis 2008	31
Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenzraten pro 100.000 Einwohner ICD-10 C61, Deutschland, 2000 bis 2008	32
Tabelle 3-6: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C61. Datenbasis 2008... 32	32
Tabelle 3-7: Altersspezifische Sterbefälle Prostatakarzinom, ICD-10 C61, Deutschland, 2000-2008.....	33
Tabelle 3-8: Altersspezifische Sterberaten pro 100.000 Einwohner ICD-10 C61, Deutschland, 2000-2008.....	33
Tabelle 3-9: Sterberisiko in Deutschland nach Altersgruppe, ICD-10 C61, Datenbasis 2008.....	34
Tabelle 3-10: Prävalenz des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen, Deutschland 2004 - Anzahl der Erkrankten	35
Tabelle 3-11: Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2013 nach Altersgruppen, Männer	36
Tabelle 3-12: Berechnung der Inzidenz im Jahr 2013 nach Altersgruppen.....	36
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit CRPC bei Patienten mit Prostatakarzinom.....	39
Tabelle 3-14: Anteil der Patienten mit CRPC mit Knochenmetastasen aus Inoue et al. (2009)	40
Tabelle 3-15: Anteil der Patienten mit CRPC mit Knochenmetastasen aus klinischen Studien und Inoue et al. (2009)	41
Tabelle 3-16: Anteil der Patienten mit mCRPC mit viszerale Metastasen	44
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der ermittelten Anteile in Schritten 1 bis 4.....	45
Tabelle 3-18: Übersicht der wichtigsten Parameter für die Berechnung der Patienten, die im Jahr 2013 dem Indikationsgebiet von Radium-223-dichlorid entsprechen ¹	46
Tabelle 3-19: Ergebnisse der 12. Bevölkerungsvorausberechnung (männliche Bevölkerung).....	47
Tabelle 3-20: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms innerhalb der nächsten 5-Jahre	47
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	48

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	49
Tabelle 3-23: Suchsyntax der Literaturrecherche zu randomisierten kontrollierten Studien bei metastasiertem Prostatakarzinom	55
Tabelle 3-24: Die in der Literaturrecherche zu randomisierten kontrollierten klinischen Studien verwendeten Ausschlusskriterien.....	56
Tabelle 3-25: Wirkstoffe aus der Zulassungsstudie (ALSYMPCA), die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können	62
Tabelle 3-26: Weitere therapeutische Maßnahmen aus der Zulassungsstudie (ALSYMPCA), die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können	63
Tabelle 3-27: Expertenbefragung zu eingesetzten BSC-Maßnahmen bei CRPC mit Knochenmetastasen	64
Tabelle 3-28: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-29: Anwendungshäufigkeit der Wirkstoffklasse unter BSC im Rahmen der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen gemäß Expertenbefragung	67
Tabelle 3-30: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-31: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-32: Anteil der Patienten unter medikamentöser BSC Behandlung in der ALSYMPCA-Studie und in der Expertenbefragung.....	70
Tabelle 3-33: Die in der Befragung am häufigsten genannten Wirkstoffe	71
Tabelle 3-34: Tagesdosis gemäß den Fachinformationen der Präparate.....	72
Tabelle 3-35: Behandlungsverbrauch der perkutanen Bestrahlung und β -Strahlen emittierender Radionuklidtherapie unter BSC	74
Tabelle 3-36: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-37: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Radium-223-dichlorid pro Infusionseinheit	76
Tabelle 3-38: Leitpräparate und Apothekenverkaufspreise, beziehungsweise Festbeträge.....	76
Tabelle 3-39: Quantifizierung der Monatstherapiekosten pro Wirkstoffklasse in der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient nach Abzug der Rabatte nach SGB V §130, §130a	79
Tabelle 3-40: Zusammenfassung Monatstherapiekosten der medikamentösen Maßnahmen unter BSC	80
Tabelle 3-41: Gesamtpunktzahl für perkutane Strahlentherapien beim CRPC mit Knochenmetastasen	81

Tabelle 3-42: Gesamtpunktzahl für β -Strahlen emittierenden Radionuklidtherapien beim CRPC mit Knochenmetastasen	82
Tabelle 3-43: Monatstherapiekosten nicht-medikamentöser Therapien unter BSC	82
Tabelle 3-44: Quantifizierung der Monatstherapiekosten von BSC	83
Tabelle 3-45: Jahrestherapiekosten von BSC.....	83
Tabelle 3-46: Übersicht der Festbeträge und Apothekenabgabepreise der Prednisolon-Präparate.....	84
Tabelle 3-47: Übersicht der Festbeträge und Apothekenabgabepreise der Prednison-Präparate.....	87
Tabelle 3-48: Übersicht der Apothekenabgabepreise der Docetaxel-Präparate auf dem Markt	89
Tabelle 3-49: Übersicht der Apothekenabgabepreise vor und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison	92
Tabelle 3-50: Quantifizierung der Kosten pro Zyklus der Kombination von Docetaxel und Prednisolon.....	92
Tabelle 3-51: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	94
Tabelle 3-52: Übersicht der Apothekenabgabepreis und Festbeträge der Dexamethason-Präparate.....	96
Tabelle 3-53: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	99
Tabelle 3-54: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	101
Tabelle 3-55: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	103
Tabelle 3-56 : Verwendete Informationsquellen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC	108
Tabelle 3-57: Tabellarische Zusammenstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung ...	118
Tabelle 3-58: Übersicht der Sicherheitsprobleme	123
Tabelle 3-59: Zusammenfassung der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanzstudien/-Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanzplans	124

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Überleben bei Männern mit Prostatakarzinom ohne (gestrichelte Linie) und mit Knochenmetastasen (durchgehende graue Linie) sowie skelettalen Ereignissen während der Follow-up-Perioden (durchgehende schwarze Linie)	20
Abbildung 3-2: Jährliche Inzidenz- und Sterbefälle und -raten ICD-10 C61, Deutschland, 2000 bis 2008	34
Abbildung 3-3: Veranschaulichung der Berechnung des Anteils der Patienten mit Prostatakarzinom, die CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen aufweisen	45
Abbildung 3-4: Verwendete Suchbegriffe in der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz in MEDLINE® (via PubMed)	54
Abbildung 3-5: Infokasten zur Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse M05B „Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation“	79
Abbildung 3-6: Therapieoptionen für Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALARA	„As Low As Reasonably Achievable“ (so wenig wie vernünftigerweise erreichbar)
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best Supportive Care
ca.	circa
CCDS	Company Core Data Sheet
CRD	Cochrane Library and Center for Reviews and Dissemination
CLCR	Kreatinin-Clearance
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EBRT	External beam radiation therapy
EPAR	European Public Assessment Report
EAU	European Association of Urology
EOD	Extent of disease (Ausmaß der Krankheit)
et al.	et alia (und andere)
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FS	Festbetragsstufe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GOP	Gebührenordnungsposition
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HAP	Herstellerabgabepreis
HIFU	Hoch intensivierter fokussierter Ultraschall
HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
ICD	International Classification of Diseases
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KM	Knochenmetastasen
l	Liter
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone
max.	maximal
mCRPC	Metastatic castration resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mind.	mindestens
Mwst.	Mehrwertsteuer
N	Anzahl
ng	Nanogramm
NG	Normgröße
nmol	Nanomol
PC	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SSE	Symptomatic skeletal-related events (symptomatische skelettale Ereignisse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	T: Tumor, N: Nodes (Lymphknoten), M: Metastasen

Tsd.	Tausend
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
usw.	und so weiter
VO	Verordnung
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) mit symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen mit dem vorrangigen Therapieziel

- der Lebensverlängerung ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon;
- der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, ist „Best Supportive Care“.
 - o Als Best Supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet

(insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder β -Strahlen emittierenden Radionukliden).

- Mögliche Gründe weswegen Patienten für eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommen könnten, sind beispielsweise
 - Kontraindikationen für Docetaxel + Prednison / Prednisolon
 - eine abgeschlossene Behandlung mit Docetaxel,
 - eine therapierefraktäre Behandlungssituation mit Docetaxel,
 - oder auch ein schlechter Allgemeinzustand sein.
- Nur für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommt ist BSC unabhängig vom Therapieziel die ZVT. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens kann somit als Therapieziel gewertet werden. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens kann somit für Patienten der Best-Supportive-Care als Zusatznutzen gewertet werden.

Umsetzung der ZVT im Nutzendossier

Im Hinblick auf die in diesem Dossier betrachtete Population, ergibt sich für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel in Frage kommen – sprich: Docetaxel geeignete Patienten – die ZVT Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung. Unter Docetaxel als ZVT wird in diesem Dossier spezifisch das Dosierungsschema mit 75 mg/m² Docetaxel intravenös alle drei Wochen einmal + täglich 2 x 5 mg Prednison oder Prednisolon oral verstanden, weil nur dieses Schema für das CRPC zugelassen ist und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte. Diese Patienten werden im weiteren Verlauf dieses Dossiers als *Docetaxel-Population* bezeichnet.

Für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommen – sprich: Docetaxel ungeeignete Patienten – ergibt sich BSC als ZVT unabhängig vom Therapieziel. D.h., dass für Docetaxel ungeeignete Patienten sowohl das Therapieziel der Lebensverlängerung als auch das Therapieziel der Symptomlinderung bewertet wird und als Zusatznutzen anerkannt werden kann. Diese Patienten werden im weiteren Verlauf dieses Dossiers als *BSC-Population* bezeichnet.

Unabhängig von der Eignung der Patienten für eine Docetaxel-Therapie ist bei Patienten mit vorrangigem Therapieziel der Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen BSC die ZVT.

Damit wird dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefolgt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV zur Bestimmung der ZVT hat mit dem G-BA am 04.03.2013 stattgefunden (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-070) (1). In diesem Gespräch wurde die ZVT wie unter Abschnitt 3.1.1 angegeben festgelegt.

Die im Beratungsgespräch genannte Indikation von Radium-223-dichlorid weicht geringfügig von der am 13.11.2013 in Deutschland zugelassenen Indikation ab¹. Diese Änderung stellt eine geringfügige Einschränkung des Indikationsgebiets dar, wobei die Wahl der ZVT dadurch nicht beeinflusst wird, weil die prinzipiellen Kategorien von Patienten weiterhin gültig bleiben.

Im Sinne der ZVT ist unter einer Docetaxel-Therapie mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung nur das für das CRPC² (2) zugelassene Dosierungsschema von 75 mg/m² Docetaxel intravenös (i. v.) alle drei Wochen in Kombination mit 5 mg Prednison oder Prednisolon oral zweimal täglich (p. o.) zu verstehen. In der Zulassungsstudie TAX327 von Docetaxel für das CRPC zeigte dieses Dosierungsschema eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem des Kontrollarms Mitoxantron alle drei Wochen, während das Schema mit der wöchentlichen Verabreichung von Docetaxel 30 mg/m² keine signifikante Lebensverlängerung erreichte (3). Dabei war das dreiwöchentliche Docetaxel-Regime schlechter verträglich als das wöchentliche Docetaxel-Regime, was sich insbesondere in einer höheren Rate an Neutropenien vom Grad 3 und 4 (32% vs. 2%) und febrilen Neutropenien (3% vs. 0%) zeigte. Insgesamt kann das wöchentliche Docetaxel-Schema nicht nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin (EbM) als lebensverlängernd gelten und kann – im

¹ Die beantragte Indikation von Radium-223-dichlorid zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs mit dem G-BA zur Bestimmung der ZVT am 04.03.2013 lautete „Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen“. In der Zulassung am 13.11.2013 weicht das finale Label geringfügig von der ursprünglichen Indikation ab und lautet wie folgend: „Xofigo wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen“.

² Docetaxel ist mit diesem Behandlungsschema zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom (HRPC) indiziert. Laut Heidenreich et al. (2012) werden unterschiedliche Begriffe zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach einer Hormontherapie – unter anderem HRPC, androgen- und hormon-unabhängiges Karzinom – verwendet. In den letzten fünf bis acht Jahren wird jedoch der Begriff kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) immer häufiger benutzt. In der Publikation von Miller et al. (2011) wird sogar behauptet, dass der Begriff HRPC heute durch CRPR ersetzt werde. Aus diesem Grund wird zur Vereinfachung im Rahmen dieses Dossiers der Begriff kastrationsresistentes Prostatakarzinom bzw. die Abkürzung CRPC verwendet.

Unterschied zu dem dreiwöchentlichen Docetaxel-Schema – damit auch nicht als ZVT betrachtet werden.

Unter Best Supportive Care (BSC) im Sinne der vom G-BA vorgegebenen ZVT werden in diesem Dossier alle Therapien verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlungen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität darstellen, die jedoch nach EbM keine Lebensverlängerung nachgewiesen haben. Dazu können unter anderem Schmerztherapien, Behandlungen mit Bisphosphonaten oder Denosumab, externe Strahlentherapien oder Behandlungen mit β -emittierenden Radionukliden wie Sr-89 und Sm-153 gehören. Des Weiteren sind unter BSC auch alle chemotherapeutischen Regime mit Ausnahme der dreiwöchentlichen Docetaxel-Therapie mit Prednison bzw. Prednisolon und der zugelassenen Cabazitaxel-Therapie einzuordnen. Außer den zwei genannten Ausnahmen haben andere Chemotherapie-Regime keinen Überlebensvorteil gezeigt und können deshalb nur als lindernde, supportive Maßnahmen, die bestimmte Symptome behandeln, im Sinne von BSC angesehen werden.

Nur für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommt ist BSC unabhängig vom Therapieziel die ZVT. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens kann somit als Therapieziel gewertet werden.

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

Nicht zutreffend, da ein Beratungsgespräch stattgefunden hat und der Empfehlung des G-BA gefolgt wird.

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.

Zur Benennung der ZVT hat ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden. Die Dokumentation und Ergebnisse der Informationsbeschaffung wurden dem G-BA mit dem Antrag auf ein Beratungsgespräch (4) zur Verfügung gestellt. Es wurden keine zusätzlichen Recherchen durchgeführt, die nicht in den Unterlagen zum Beratungsgespräch dargestellt sind.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-070, Radium-223 zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom. 2013.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2012 30.10.2012. Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08 Prostate Cancer LR March 13th 2012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer%20LR%20March%2013th%202012.pdf).
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. The New England journal of medicine. 2004;351(15):1502-12. Epub 2004/10/08.
4. Bayer Vital GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel - Anforderungsformular. 2013.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beim Prostatakarzinom (malignen Prostatatumor) handelt es sich um eine Krebserkrankung des Mannes, bei der eine bösartige Geschwulst in der Vorsteherdrüse (Prostata) entsteht (1, 2). Die Prostata ist ein etwa walnussgroßes Organ, das aus 40 Teildrüsen besteht, die von einer Kapsel aus Bindegewebe umgeben ist. Die Prostata umschließt unterhalb der Harnblase die Harnröhre (2, 3). Bei ca. zwei Drittel der Patienten mit Prostatakarzinom bilden sich die Krebszellen in der äußeren Zone des Prostatadrüsenorgans (2-4). Ein Karzinom in diesem Bereich kann ab einer gewissen Größe bei einer rektalen Untersuchung (mit dem Finger vom Enddarm) ertastet werden (1, 2). In der Klassifikation nach ICD 10, der Klassifikation zur Einordnung von Diagnosen, wird das Prostatakarzinom unter bösartigen Neubildungen der männlichen Genitalorgane aufgeführt (C61: Prostata) (5).

Entstehung und Risikofaktoren

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, sind nach wie vor weitgehend unbekannt.

Übereinstimmend wird in der Literatur jedoch das steigende Alter als Hauptrisikofaktor genannt. Während vor Jahren angenommen wurde, dass das männliche Geschlechtshormon Testosteron zur Entstehung eines Prostatakarzinoms führen könnte, so ist diese Ansicht heutzutage nicht mehr haltbar (2-4, 6). Bestätigt ist jedoch, dass Testosteron eine Rolle beim Wachstum des Prostatakarzinoms spielt. Deswegen wird beim Prostatakarzinom von einem androgenabhängig wachsenden Tumor mit den entsprechenden Hormonbehandlungsmöglichkeiten gesprochen (3, 4). Bei einem gewissen Anteil der Betroffenen scheinen familiäre Faktoren beteiligt zu sein, die das Auftreten der Erkrankung begünstigen. Es besteht jedoch keine Klarheit über beteiligte Gene und deren Vererbung (1, 3, 6). Das relative Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt, wenn ein naher Verwandter oder mehrere Familienmitglieder von der Krankheit betroffen sind (7). Zusätzlich erhöht sich das Risiko, wenn es Familienmitglieder jüngeren Alters gibt, bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde (7). Zu lebensstil-, ernährungs- oder umweltbedingten Risikofaktoren gibt es bislang nur eingeschränkte Erkenntnisse. Es gibt jedoch Hinweise, dass eine fett- und kalorienreiche Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel, sowie ein hoher Alkoholkonsum das Risiko erhöhen, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (1, 3).

Auch die Einnahme von Vitamin E (in Form von α -Tocopherol) in Form von Nahrungsergänzungsmitteln soll – den Ergebnissen einer Krebspräventionsstudie zufolge – zu einem erhöhten Risiko führen (6). Zu einer Reduzierung des individuellen Risikos soll die regelmäßige Einnahme von Sojaprodukten (durch die enthaltenen Phytoöstrogene) und Tomaten (durch einen hohen Lycopengehalt) beitragen (3, 7). Eine benigne Prostatahyperplasie, die mit dem Alterungsprozess zusammen hängt, stellt keinen Risikofaktor dar (3).

Verlauf und Prognose

Da sich der Tumor zunächst entfernt von der Harnröhre befindet, bleibt er oft lange Zeit unbemerkt. Meist erfolgt die Diagnose erst, wenn der Tumor bereits eine gewisse Größe angenommen hat und so zu einer Einengung der Harnröhre mit den entsprechenden Störungen bei der Blasenentleerung führt (2).

Beschwerden bei der Blasenentleerung, wie sie bei Männern in höherem Alter häufiger vorkommen, werden jedoch meistens durch eine gutartige Vergrößerung der Prostata und eher selten durch ein Prostatakarzinom verursacht (3). Dennoch können folgende Symptome auf ein Prostatakarzinom hinweisen:

- vermehrter Harndrang, insbesondere nachts,
- Schwierigkeiten bei der Blasenentleerung bis zur Unfähigkeit zu urinieren,
- schwacher oder unterbrochener Harnfluss,
- Restharn in der Blase nach der Blasenentleerung (2).

Typische Symptome im frühen Stadium sind allerdings beim Prostatakarzinom nicht präsent. Im fortgeschrittenen Stadium stellen sich zusätzlich zu den oben genannten möglichen Symptomen folgende Beschwerden ein: (3, 4).

- Schmerzen in der Prostata,
- Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit,
- schmerzhafte oder verminderte Ejakulation,
- geringere Erektion als früher oder Impotenz,
- Beschwerden beim Stuhlgang,
- starke Schmerzen im unteren Rückenbereich, im Becken, in den Hüften oder den Oberschenkeln, die durch Knochenmetastasen verursacht werden.

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

rascher Ausbreitung des Tumors beobachtet werden, die innerhalb weniger Jahre zum Tode führen (2, 3).

Bei 88%¹ der Patienten, die ein metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) aufweisen und sich demzufolge in einem späten Stadium befinden, treten Knochenmetastasen auf (8-16). Diese bilden sich zuerst an Knochen des Rumpfs, vor allem an der Wirbelsäule, später können sie jedoch auch an anderen Lokalisationen des Skeletts entstehen (17).

Für das Prostatakarzinom kann – wie bei anderen Tumorerkrankungen – eine Stadieneinteilung nach dem TNM-System (2, 3) erfolgen. Die Einteilung nach Stadien gibt sowohl Aufschluss über die Prognose des Patienten als auch über die Möglichkeiten der Behandlung. Die Einteilung wird dabei nach den folgenden drei Gesichtspunkten vorgenommen: Tiefeninfiltration bzw. Größe/Ausdehnung des Tumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). In Tabelle 3-1 wird die TNM-Stadieneinteilung für Tumore dargestellt.

Tabelle 3-1: TNM-Stadieneinteilung für Tumore

T - Größe und Ausdehnung des Primärtumor	
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor (weder tastbar noch mit bildgebenden Verfahren sichtbar)
T2	Tumor durch Tastuntersuchung oder Bildgebung nachweisbar, begrenzt auf die Prostata
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel und/oder infiltriert die Samenblase
T4	Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen (z. B. Blase, Enddarm, Schließmuskulatur) oder ist an die Beckenwand fixiert
N - Beteiligung der Lymphknoten	
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar
M - Fernmetastasen	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachweisbar

Quelle: (2, 3)

Eine weitere Möglichkeit für die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms ist das System der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC). Neben dem TNM-System, berücksichtigt dieses System auch den prostataspezifischen Antigen-Wert (PSA-Wert) und den Gleason-Score des Patienten. Beim PSA handelt es sich um ein Enzym, dass auch bei gesunden

¹ Dieser Wert wurde durch eine bibliographische Recherche im Indikationsgebiet mCRPC ermittelt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Männern in den Drüsen der Prostata produziert wird. Ist der PSA-Wert erhöht, deutet dies auf eine Gewebeveränderung hin. Bei Patienten mit Prostatakarzinom kann mittels der Erhöhung bzw. Verringerung des PSA-Werts eine Progression bzw. ein Ansprechen des Tumors auf eine Therapie festgestellt werden. Für die Ermittlung des Gleason-Scores wird der Entdifferenzierungsgrad der häufigsten und zweithäufigsten Zellpopulation des Tumors separat auf einer Skala bewertet und daraufhin die Werte der beiden Zellpopulationen addiert. Für den Gleason-Score können sich Werte zwischen 2 und 10 ergeben, wobei höhere Werte auf eine geringere Differenzierung der Zellen des Tumors hinweisen (3, 18). Die Stadieneinteilung nach UICC ist Tabelle 3-2 zu entnehmen.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC 7. Edition

UICC-Stadium	Primär-tumor	Regionäre Lymph-knoten	Fern-metastasen	PSA-Wert	Gleason-Score
Stadium I	T1a-c	N0	M0	PSA<10	Gleason≤6
	T2a	N0	M0	PSA<10	Gleason≤6
Stadium II A	T1a-c	N0	M0	PSA<20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA≥10 und PSA<20	Gleason≤6
	T2a, b	N0	M0	PSA<20	Gleason≤7
Stadium II B	T2c	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	T1-2	N0	M0	PSA≥20	Jeder Gleason-Score
	T1-2	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Gleason≥8
Stadium III	T3a, b	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
Stadium IV	T4	N0	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	Jedes T	N1	M0	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score
	Jedes T	Jedes N	M1	Jeder PSA-Wert	Jeder Gleason-Score

Quelle: (18)

Der Metastasierungsstatus im späteren Erkrankungsstadium und die durch Knochenmetastasen verursachten skelettalen Ereignisse beeinflussen maßgeblich die Prognose des Patienten. In den UICC-Stadien I und II weisen Patienten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 80-90% auf. Ähnliche Überlebensraten, ca. 85% nach 10 Jahren, zeigen auch Patienten, bei denen der Prostatakrebs erst im Stadium III diagnostiziert wurde. Bei nachgewiesener Lymphknotenbeteiligung ohne Fernmetastasierung beträgt das relative 10-Jahres-Überleben noch 48%, während bei Nachweis von Fernmetastasen das relative 10-Jahres-Überleben bei nur noch 3% liegt (3). Eine nationale Kohortenstudie von mehr als 23.000 Männern mit Prostatakarzinom in Dänemark zeigte, dass Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen eine schlechtere Prognose und Überlebenswahrscheinlichkeit aufweisen als Patienten ohne Knochenmetastasen (vgl. Abbildung 3-1) (19). Laut dieser Studie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit Prostatakarzinom, Knochenmetastasen und skelettalen Ereignissen weniger als 1% (19).

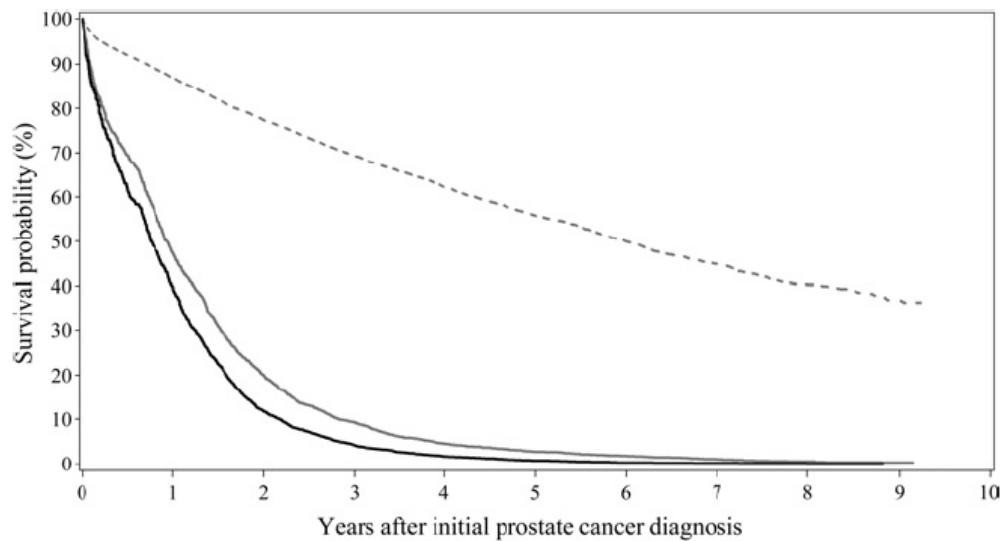


Abbildung 3-1: Überleben bei Männern mit Prostatakarzinom ohne (gestrichelte Linie) und mit Knochenmetastasen (durchgehende graue Linie) sowie skelettalen Ereignissen während der Follow-up-Perioden (durchgehende schwarze Linie)

Quelle: (19)

Neben dem Stadium des Prostatakarzinoms ist für die Therapieentscheidung wichtig, ob es sich bei dem Karzinom um ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC) handelt oder nicht. Hier sei darauf hingewiesen, dass in der Literatur unterschiedliche Begriffe zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach einer Hormontherapie angewendet werden. Unter anderem werden die Ausdrücke HRPC, CRPC und androgen- oder hormonunabhängiges Karzinom verwendet, wobei in den letzten fünf bis acht Jahren die Bezeichnung CRPC immer häufiger benutzt wird (18). In einer Publikation von Miller et al. wird sogar behauptet, dass der Begriff HRPC heute durch CRPR ersetzt wird (20). Der Einfachheit halber wird im Verlauf dieses Dossiers zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms unter oder nach einer Hormontherapie einheitlich der Begriff CRPC verwendet.

Da die Tumorzellen beim Prostatakrebs hormonabhängig wachsen, werden bei einem fortgeschrittenen Tumor Hormontherapien (Antiandrogentherapien) eingesetzt, die ein Absenken des Testosteronspiegels auf das sogenannte „Kastrationsniveau“ erreichen. Die Dauer des durchschnittlichen Ansprechens einer solchen Hormonbehandlung beträgt ca. 36 Monate (18). Spricht das Prostatakarzinom nicht mehr auf die Behandlung an und wird progredient – d.h. es wächst trotz Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau – so spricht man von einem CRPC.

In den aktuellsten Leitlinien der European Association of Urology (EAU) werden für die Diagnose eines CRPC folgende Kriterien genannt (18):

- Serumkastrationslevel von Testosteron (Testosteron <50 ng/dl oder <1,7 nmol/l),

- drei Anstiege des PSA in Folge mit mindestens einwöchigem Abstand, die jeweils in einer 50% igen Erhöhung über den ursprünglich gemessenen Tiefstwert resultieren, mit einem PSA >2 ng/ml,
- Absetzen von Antiandrogenen über mindestens vier Wochen,
- PSA-Progression trotz Hormontherapie.

Eine Kastrationsresistenz kann theoretisch in sehr unterschiedlichen Tumorsituationen auftreten – vom Karzinom ohne Metastasen bis zum Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen oder viszeralen Metastasen (20). Kastrationsresistente Patienten werden in der Regel trotz Progression weiter mit einer Antiandrogentherapie behandelt. Dies beruht darauf, dass es weiterhin hormonsensitive Zellklone gibt, deren Wachstum durch die fortgesetzte Suppression unterdrückt werden kann. Die Kastrationsresistenz oder Hormonrefraktärität ist daher nicht mit einer kompletten Hormoninsensitivität gleichzusetzen (20).

Patientengruppe, die für eine Behandlung mit Radium-223-dichlorid in Frage kommt

Radium-223-dichlorid ist zur Behandlung von Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen indiziert.

Die Patientengruppe bzw. Zielpopulation umfasst damit Patienten, die sich im Stadium IV nach UICC mit Knochenmetastasen befinden und die u.a. bereits eine Hormontherapie erhalten haben und nach dieser Hormontherapie progredient d.h. kastrationsresistent wurden. Im Stadium IV nach UICC hat das Karzinom bereits Metastasen gebildet (7) und die Lebensqualität der Patienten wird nicht nur durch die Symptome, die in diesem Stadium der Erkrankung auftreten, sondern zusätzlich auch durch Nebenwirkungen der Behandlungen wie z. B. Hormontherapien, Bestrahlungen und systemische zytostatische Chemotherapien beeinträchtigt. Bei Patienten mit mCRPC treten Knochenmetastasen mit einer Häufigkeit von 88%¹ auf. Diese erscheinen zuerst an Knochen des Rumpfes, vor allem an der Wirbelsäule, später können sie sich auch an allen anderen Stellen des Skeletts bilden (17). In der Folge leiden die Betroffenen häufig an Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Anämien (Blutarmut), Leukozytopenien (Mangel an Leukozyten d. h. weißen Blutkörperchen) und Thrombozytopenien (Mangel an Thrombozyten d. h. Blutplättchen), die wiederum zu Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Erschöpfung und Blutungen führen können (17). Die Wahrscheinlichkeit, dass bei diesen Patienten skelettale Ereignisse (z. B. Frakturen, Rückenmarkskompression, etc.) auftreten, ist hoch. Zudem wird ihnen eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Patienten ohne Knochenmetastasen prognostiziert (19).

¹ Dieser Wert wurde durch eine bibliographische Recherche im Indikationsgebiet mCRPC ermittelt und in Abschnitt 3.2.3 berechnet.

Die Therapie für die Patienten der Zielpopulation ist nicht mehr darauf ausgerichtet, eine Heilung zu erreichen. Die Patienten haben bereits ein Stadium erreicht, in dem sie nur noch palliativ behandelt werden können. Ziel der Therapien ist, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern und somit das Überleben zu verlängern, die Symptome zu lindern und somit die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu sichern. Im Vordergrund stehen die Schmerztherapie und individuell abgestimmte Therapien, die ein Fortschreiten der Erkrankung verzögern können.

Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms stehen mehrere Behandlungsoptionen zur Verfügung. Die Wahl der Behandlung muss patientenindividuell getroffen werden und ist im Wesentlichen vom Stadium des Tumors abhängig, d. h. von der Tatsache, ob der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose noch auf die Prostata begrenzt ist oder ein Befall des umgebenden Gewebes vorliegt bzw. ob sich bereits Metastasen in Lymphknoten und anderen Organsystemen gebildet haben (2).

Hat der Tumor die Kapsel der Prostata nicht überschritten, ist eine Heilung durch eine Operation oder Bestrahlung prinzipiell möglich. Überschreitet der Tumor die Kapsel, wird als erste Therapieoption eine Hormonbehandlung als Monotherapie oder in Kombination mit einer der anderen Methoden empfohlen. Liegen bereits Metastasen vor, wird der Patient mit einer Hormontherapie behandelt und danach – sofern es sein Allgemeinzustand zulässt – mit zytostatischer Chemotherapie behandelt. In diesem Stadium können auch verschiedene Therapieverfahren (Bestrahlung, Chemotherapie, Operation, Schmerztherapie) einzeln oder kombiniert angewendet werden, um den Krankheitsprozess aufzuhalten, die Lebenszeit zu verlängern und Beschwerden zu lindern (2, 3).

Therapie im frühen Stadium

- „*Watchful waiting*“/ „*Active surveillance*“

Unter bestimmten Bedingungen muss trotz der Diagnose Prostatakarzinom nicht sofort mit einer Behandlung begonnen werden, sondern es kann eine abwartende Haltung mit Verlaufskontrollen (*watchful waiting*) erwogen werden. Dazu zählen z. B. kleine, organbegrenzte Tumore mit einer günstigen Gewebsreife (geringe Unterscheidung der normalen Gewebszellen zu den Tumorgewebszellen), ein unauffälliger Tastbefund oder ein niedriger PSA-Wert (PSA-Wert ≤ 10 ng/ml) (7). Dabei spielt auch das Alter des Patienten (ob > 75 Jahre) eine Rolle. Unter diesen Voraussetzungen ist ein langsamer Progress der Erkrankung wahrscheinlich. Bei Patienten im höheren Alter und/oder mit ernstesten Begleiterkrankungen muss zwischen dem Nutzen und den Risiken einer möglichen Therapie abgewogen werden (3, 4, 7). Bei vielen Patienten handelt es sich um so genannte klinisch nicht signifikante Karzinome, welche im Grunde für den Betroffenen nicht lebensbedrohlich sind. Diese Patienten werden auch als Niedrigrisikogruppe bezeichnet und müssen engmaschig überwacht (*active surveillance*), jedoch noch nicht behandelt werden (1, 4, 7).

- *Operation:*
Bei Tumoren, die auf die Prostata beschränkt sind und die Kapsel der Prostata noch nicht überschritten haben, bietet sich als Behandlungsmöglichkeit vor allem eine radikale bzw. totale Prostatektomie an, bei der die Prostata entfernt wird. Hauptziel ist es, das Tumorgewebe vollständig zu entfernen und damit eine Heilung zu erreichen. Dabei wird darauf geachtet, die Harnkontinenz und die erektile Funktion möglichst zu erhalten (2, 4, 7).
- *Bestrahlung/ Brachytherapie:*
Eine Bestrahlung kommt als Alternative zur Operation oder als zusätzliche Therapie zur Minimierung des Rezidivrisikos in Frage (7), insbesondere dann, wenn ein chirurgischer Eingriff aus gesundheitlichen Gründen oder aufgrund fortgeschrittenen Alters des Patienten nicht durchgeführt werden kann bzw. nicht erwünscht ist (2). Entscheiden kann man zwischen der perkutanen Bestrahlung (von außen) und der Brachytherapie (von innen). Für die perkutane Bestrahlung wird die passende Bestrahlungstechnik und erforderliche Strahlendosis mittels dreidimensionaler Bestrahlungsplanung berechnet. Das Bestrahlungsfeld umfasst immer die Prostata und je nach Tumorstadium können auch noch benachbarte Strukturen, z. B. die Samenblase miterfasst werden. Umgebende Lymphknoten werden nur in seltenen Fällen bestrahlt. Bei der Brachytherapie werden kleine radioaktive Stifte in die Prostata eingebracht, die dort nach und nach ihre radioaktive Strahlung abgeben (4).
- *Kältetherapie/ HIFU-Therapie:*
Mit der Kältetherapie und der HIFU-Therapie (hoch intensivierter fokussierter Ultraschall) stehen zwei weitere Verfahren zur lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms zur Verfügung. Die Wirksamkeit dieser Therapieformen wurde allerdings noch nicht durch Langzeitergebnisse belegt. Beide Therapien kommen jedoch als weitere Behandlungsmöglichkeit für ein örtlich begrenztes Prostatakarzinom in Frage, wenn die Betroffenen nicht operiert oder bestrahlt werden können bzw. möchten (4).

Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Ist der Tumor nicht mehr auf die Prostata beschränkt, sondern hat sich bereits in benachbarte Gewebe ausgebreitet und Metastasen z. B. in Lymphknoten oder Knochen gebildet, ist eine Operation oder Bestrahlung als Einzeltherapie unzureichend. Nun kommen auch systemische Therapien (z. B. Hormontherapien) zum Einsatz, die nicht nur in der Prostata, sondern im ganzen Körper wirken (2, 4, 7).

Das Hauptziel der Hormontherapie besteht darin, die Bildung bzw. die Wirkung des männlichen Geschlechtshormons Testosteron zu hemmen, da Testosteron das Prostatakarzinom zum Wachstum anregt (2). Es lassen sich vier konventionelle Therapien voneinander unterscheiden (Operative Kastration, LHRH-Analoga, LHRH-Antagonisten und Antiandrogene), wobei die ersten drei die Testosteronproduktion unterdrücken, während die

vierte die Wirkung von Testosteron an den Tumorzellen blockiert (2). Eine fünfte Hormontherapie mit Abirateronacetat senkt die Testosteronproduktion durch Hemmung der Testosteronsynthese. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Hormontherapien kurz dargestellt:

- *Operative Kastration:*
Hierbei wird ein Großteil des hormonaktiven Hodengewebes entfernt, womit eine weitere Produktion von Testosteron unterbunden wird. Diese Intervention ist allerdings für viele Männer eine erhebliche seelische Belastung, da sie unter anderem zu Impotenz führen kann (2, 4).
- *LHRH-Analoga:*
Luteinizing Hormone-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga ähneln in ihrer Struktur dem Hormon LHRH, welches eine Rolle bei der Übermittlung des Signals zur Testosteronproduktion in den Hoden spielt. Durch ihre hormonähnliche Wirkung lösen LHRH-Analoga eine Art Signalkaskade aus, die durch eine Dauerstimulation und negative Rückkoppelung letzten Endes zu einer Blockade der Testosteronproduktion führt. LHRH-Analoga unterdrücken also indirekt die Synthese von Testosteron im Hoden (2).
- *LHRH-Antagonisten:*
LHRH-Antagonisten, auch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten genannt, sind Wirkstoffe, die eine antagonistische Wirkung am LHRH-Rezeptor haben und über diese das Signal zur Testosteronbildung über die LH-Freisetzung hemmen. Im Unterschied zu den LHRH-Analoga unterbinden die LHRH-Antagonisten den Signalweg direkt durch eine Blockade der LHRH-Rezeptoren, wodurch es zu einer sofortigen Unterdrückung der Testosteronproduktion kommt (2).
- *Anti-Androgene:*
Anti-Androgene unterdrücken die Wirkung von Testosteron, indem sie die Testosteronrezeptoren in der Tumorzelle blockieren (2).
- *Hemmung der Testosteronsynthese:*
Sind die Ergebnisse der oben beschriebenen Hormontherapien unzureichend, kann eine medikamentöse Blockade der Testosteronproduktion z. B. mit Abirateronacetat erwogen werden. Abirateronacetat wirkt, indem es das Enzym CYP17A, das die Biosynthese von Testosteron katalysiert, irreversibel blockiert und so die Testosteronproduktion hemmt (21). Diese Therapieoption ist seit September 2011 nach einer Chemotherapie mit Docetaxel und seit Dezember 2012 für Patienten ohne vorhergehende Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen (22).

Mögliche Nebenwirkungen aller Hormontherapien sind Hitzewallungen und Schweißausbrüche, verminderter sexueller Antriebe und Impotenz, sowie ein erhöhtes Risiko,

an Diabetes mellitus und einer Verminderung der Knochendichte zu leiden (2). Zudem treten bei vielen Patienten depressive Stimmungsveränderungen und Antriebsarmut auf (4).

Therapie im fortgeschrittenen Stadium mit Knochenmetastasen

Haben sich im Verlauf der Erkrankung bereits Knochenmetastasen gebildet, sind die Möglichkeiten einer kurativen tumorspezifischen Behandlung zumeist erschöpft. Die Therapie in diesem Stadium beschränkt sich auf die Lebensverlängerung, Symptomkontrolle und die Verbesserung der Lebensqualität und wird als palliativ bezeichnet (2). In diesem Stadium ist das Ziel der Behandlung die Ausbreitung von Knochenmetastasen – als Treiber von Morbidität und Mortalität – zum Stillstand zu bringen, um somit die durch die Knochenmetastasen verursachten Schmerzen und Knochenbrüche zu vermeiden, die Lebensqualität zu verbessern und zusätzlich eine Lebensverlängerung zu erreichen. Bei der Wahl der Therapie sind stets die therapieassoziierten Nebenwirkungen gegen die zu erwartenden Therapieresultate kritisch abzuwägen.

Zur palliativen Therapie von Knochenmetastasen werden neben der analgetischen (d.h. schmerzlindernden) Behandlung verschiedene Therapieoptionen empfohlen. Eine Option sind Wirkstoffe mit dem vorrangigen Therapieziel der Überlebensverlängerung wie z. B. antihormonellen Therapien oder Chemotherapien. Als Alternative können Substanzen mit vorrangigem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, wie z. B. perkutane Bestrahlungstherapien (ggf. in Kombination mit chirurgischer Intervention bei spinaler Kompression), Bisphosphonate und Denosumab (Hemmung des Knochenabbaus durch Osteoklasten), sowie β -emittierende Radionuklide, eingesetzt werden (7). Diese Therapieoptionen werden im Folgenden beschrieben.

Therapien mit vorrangigem Therapieziel der Überlebensverlängerung

- *Antihormonelle Therapien: Abirateronacetat und Enzalutamid*
Als antihormonelle Therapieoption verbleibt in diesem Erkrankungsstadium der Wirkstoff Abirateronacetat, mit dem die gesamte Androgensynthese blockiert wird. Wie oben beschrieben, kann die Behandlung mit Abirateronacetat sowohl vor, als auch nach einer Chemotherapie erfolgen. Eine weitere Therapieoption ist Enzalutamid, ein Androgenrezeptorantagonist der in Europa seit April 2013 für Patienten mit mCRPC nach Docetaxeltherapie zugelassen ist (18). Sowohl bei einer Behandlung mit Abirateronacetat als auch mit Enzalutamid konnte in Studien für Patienten mit mCRPC ein Überlebensvorteil gezeigt werden (22, 23).
- *Chemotherapien: Docetaxel und Cabazitaxel*
Als überlebensverlängernde Chemotherapien verbleiben in diesem Erkrankungsstadium das dreiwöchentliche Schema von Docetaxel, sowie das in März 2011 in Europa zugelassene Cabazitaxel (7, 24, 25). Da Chemotherapie auf einem relativ unspezifischen Mechanismus zur Hemmung des Zellwachstums beruht, werden auch gesunde Zellen durch die Therapie angegriffen, was zu starken Nebenwirkungen führt. Die meisten Nebenwirkungen beruhen nicht auf einer immunologischen,

sondern auf einer nicht-immunologischen Reaktion (26). In der S3-Leitlinie werden u. a. folgende Nebenwirkungen der Medikamente genannt: Übelkeit/Erbrechen, Allergie, Neutropenie/Infektionen, Thrombozytopenie, Anämie, Diarrhoe (7). Trotz starker Nebenwirkungen werden die verschiedenen Chemotherapien im klinischen Alltag häufig angewendet (7). Es ist zu erwarten, dass der Einsatz dieser Chemotherapien zu einem späteren Zeitpunkt im Therapieverlauf und bei weniger Patienten erfolgen wird, da andere – weniger toxische – Optionen zur Verfügung stehen.

- *Immuntherapeutika: Sipuleucel-T*

Seit September 2013 besteht für Patienten in diesem Erkrankungsstadium mit Sipuleucel-T in Europa eine weitere Therapieoption. Sipuleucel-T besteht aus autologen (körpereigenen) dendritischen Zellen, die ex vivo mit dem Fusionsprotein PA2024 inkubiert wurden. Diese Therapie konnte in Studien in Patienten mit mCRPC im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen (27).

Therapien mit vorrangigem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen

- *Bisphosphonate und Denosumab:*

Wenn Tumorzellen in das Knochengewebe eindringen und sich vermehren, führt dies zu strukturellen Veränderungen des betroffenen Knochens und so zu einem Stabilitätsverlust. Bisphosphonate und Denosumab können gezielt zur Stabilisierung der Knochen beitragen. Sie verhindern bzw. reduzieren den Knochenabbau, indem sie die Aktivität der Osteoklasten (Knochenfresszellen) hemmen. In der medikamentösen Therapie der Knochenmetastasen werden Bisphosphonate wie z. B. Zoledronat eingesetzt, um Knochenkomplikationen oder Knochenschmerzen zu lindern (4, 7). Sie reduzieren das Auftreten skelettaler Ereignisse und stehen somit als symptomlindernde Therapieoption zur Verfügung. (18, 28). Eine zytostatische bzw. antitumoröse Wirkung weisen sie jedoch nicht auf und zeigen auch keinen Überlebensvorteil.

- *Behandlung mit β -emittierenden Radionukliden:*

Bei Knochenschmerzen, die durch Hormon- und Chemotherapie nicht mehr kontrolliert werden, können β -Strahlen emittierende Radionuklide angewendet werden. Diese radioaktiven Substanzen werden intravenös verabreicht und lagern sich aufgrund des pathologisch erhöhten Knochenstoffwechsels im durch die Metastasen veränderten Knochengewebe an. Dort geben sie ihre Strahlung ab und beeinträchtigen das Wachstum der Metastasen (4, 26). In Deutschland sind die Substanzen Strontium-89 (Sr-89) und Samarium-153 (Sm-153) zugelassen und werden durch die Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms empfohlen (6). Eine zytostatische bzw. antitumoröse Wirkung weisen sie jedoch nicht auf und zeigen auch keinen Überlebensvorteil.

- *Chemotherapien:*

Unter Palliativtherapie wird in der deutschen S3-Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ unter dem Punkt „6.7 Supportiv- und Palliativtherapie“ die Chemotherapie angeführt (7). Da Chemotherapie entweder als Monotherapie oder auch in Kombination auf einem relativ unspezifischen Mechanismus zur Hemmung des Zellwachstums beruht, werden auch gesunde Zellen durch die Therapie angegriffen, was zu starken Nebenwirkungen führt. Die meisten Nebenwirkungen beruhen nicht auf einer immunologischen, sondern auf einer nicht-immunologischen Reaktion (26). In der S3-Leitlinie werden u. a. folgende Nebenwirkungen der Medikamente genannt: Übelkeit/Erbrechen, Allergie, Neutropenie/Infektionen, Thrombozytopenie, Anämie, Diarrhoe (7), Zugelassen Substanzen die keinen Überlebensvorteil zeigen konnten und demnach zur Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen eingesetzt werden, sind Mitoxantron und Estramustin und Docetaxel nach dem einwöchentlichen Schema (7). Trotz starker Nebenwirkungen werden die verschiedenen Chemotherapien im klinischen Alltag häufig angewendet (7).

- *Weitere Therapien:*

In diesem Stadium können außerdem zur Symptomlinderung Steroide wie z. B. Dexamethason (H02AB02), Prednisolon (H02AB06) oder Prednison (H02AB07), lokale perkutane Strahlentherapie oder symptombezogene Supportivtherapien (z. B. konventionelle Schmerztherapie) angewendet werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden wird der therapeutische Bedarf für Radium-223-dichlorid in der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen dargestellt.

Wie bereits im Abschnitt 3.2.1 erwähnt, entwickeln 88%¹ der Patienten mit mCRPC Knochenmetastasen. Die Knochenmetastasen treten zuerst an Knochen des Stammskeletts, vor allem an der Wirbelsäule, auf und können sich später auch an anderen Stellen des Skeletts bilden. Für Patienten gehen sie mit Schmerzen, Frakturen und Rückenmarkskompressionen einher, wodurch die Lebensqualität stark eingeschränkt wird (17). Patienten mit

¹ Dieser Wert wurde durch eine bibliographische Recherche im Indikationsgebiet mCRPC ermittelt und in Abschnitt 3.2.3 berechnet.

Knochenmetastasen zeigen darüber hinaus eine schlechte Prognose der Überlebenschancen, wie in Abbildung 3-1 dargestellt (19).

Der therapeutische Bedarf für diese Patientengruppe liegt somit in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, in der Reduktion der Morbidität sowie in der Verbesserung der Lebensqualität durch Symptomlinderung und Vermeidung von Folgekomplikationen. Um dies zu erreichen, sind Therapieoptionen nötig, die sowohl eine hohe Wirksamkeit als auch eine geringe Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen für den Patienten darstellen.

Die bisher in der Praxis etablierten Therapien können in zwei Gruppen mit zwei unterschiedlichen Therapiezielen unterteilt werden:

1. tumorspezifische Therapien mit dem Ziel „Verbesserung des Überlebens“ z. B. durch Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung,
2. symptomatische Therapien mit dem Ziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen

Zu der ersten Gruppe gehören Chemotherapien wie Docetaxel (nach dem dreiwöchentlichen Schema) (ATC: L01CD02) oder Cabazitaxel (ATC: L01CD04), neue Hormonantagonisten wie Abirateronacetat (ATC: L02BX03) oder Enzalutamid (ATC: L02BB) und Immuntherapeutika wie Sipuleucel-T (ATC: L03AX17). Diese Wirkstoffe konnten in einer ähnlichen Patientenpopulation einen Überlebensvorteil zeigen (24, 25, 29, 30).

Das Steroid Abirateronacetat wirkt als selektiver Hemmer der Androgenbiosynthese, Enzalutamid blockiert die Bindung von Testosteron am Androgenrezeptor, während es sich bei Cabazitaxel und Docetaxel um Zytostatika handelt. Allerdings wirken alle drei Medikamente systemisch und daher nicht lokal und gezielt auf Knochenmetastasen. Durch die systemische Wirkung entstehen die für diese Substanzen charakteristischen belastenden Nebenwirkungen.

In der klinischen Phase-III-Studie von Enzalutamid wurden Kopfschmerzen und Hitzewallungen als sehr häufig auftretende Nebenwirkungen dokumentiert. Weitere Nebenwirkungen sind unter anderem Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Leukopenie, Neutropenie), psychiatrische Erkrankungen (visuelle Halluzinationen und Angst) und Gefäßerkrankungen (Hypertonie) (29). Außerdem traten häufig kognitive Störungen, Gedächtnisstörungen, Frakturen, Stürze, trockene Haut, Juckreiz und gelegentlich Krampfanfall, Amnesie und Aufmerksamkeitsstörung auf (29). Bei Abirateronacetat sind Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Rückenschmerzen und Übelkeit zu erwähnen. Es kommt sehr häufig zu Hypertonie, peripheren Ödemen, Harnwegsinfekten, Hypokaliämie, häufig zu Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Tachykardie, Lebertoxizität mit Anstieg von Leberwerten und gelegentlich zu Nebenniereninsuffizienz (30). Docetaxel und Cabazitaxel sind konventionelle Chemotherapeutika und von ähnlichem Typ. Sie verursachen sehr häufig hämatologische Toxizität (Anämie, Leukopenie, Neutropenie, sowie

Thrombozytopenie) (9, 10, 31) mit entsprechenden Infektionskomplikationen bis hin zum neutropenen Fieber und zur Sepsis. Sie verursachen auch sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerz), Schmerzen allgemein, Ermüdung, Asthenie, Fieber, Alopezie und viele andere häufige und gelegentliche Nebenwirkungen (24, 25). Bei dem Immuntherapeutikum Sipuleucel-T traten in der klinischen Phase III Studie als Nebenwirkungen akute Infusionsreaktionen wie Schüttelfrost, Abgeschlagenheit, Rückenschmerzen, Übelkeit, Knochenschmerz und Kopfschmerzen auf (27).

Zu der zweiten Gruppe der symptomatischen Therapien mit dem Ziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen zählen Steroide (Dexamethason (H02AB02), Prednisolon (H02AB06) und Prednison (H02AB07)), Chemotherapien (Docetaxel nach dem einwöchentlichen Schema, Estramustin und Mitoxantron), Bisphosphonate/Anti-RANKL-Antikörper, lokale perkutane Strahlentherapie, Therapie mit β -Strahlen emittierenden Radionukliden (Sr-89 und Sm-153) und symptombezogene Supportivtherapien (z. B. konventionelle Schmerztherapie).

Radium-223-dichlorid bewirkt sowohl eine Lebensverlängerung, als auch eine Reduktion der Morbidität, eine Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Radium-223-dichlorid ist ein Alpha-Strahlung emittierendes Radionuklid und ist für Patienten mit einem CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen indiziert. Als Calciummimetikum reichert es sich gezielt in den Regionen mit erhöhtem Knochenstoffwechsel – also den Knochenmetastasen – an. Die Alpha-Strahlung besitzt dabei eine lokal fokussierte Reichweite, sodass es eine spezifische Wirkung auf Tumorzellen hat und gleichzeitig eine geringe Wirkung auf das umliegende Gewebe zeigt (32). Für Radium-223-dichlorid wurde eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 3,6 Monaten nachgewiesen (33), während das Sicherheitsprofil mit dem von Best Supportive Care vergleichbar ist. (34). (39). Bisher ist es das einzige Arzneimittel, das spezifisch auf Knochenmetastasen wirkt und neben einer Überlebenszeitverlängerung eine Verringerung der Symptome der Knochenmetastasen (Schmerzen, neurologische Symptome, Funktionseinschränkung), eine Vermeidung der patientenrelevanten Folgen der Knochenmetastasen (z. B. Frakturen, Rückenmarkskompressionen, Operationen, Bestrahlung) sowie eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt (18).

Radium-223-dichlorid wird bereits in der neu aufgelegten *EAU-Guideline* als einzige Substanz, die spezifisch auf Knochenmetastasen wirkt und einen Überlebensvorteil zeigt, empfohlen. Die hämatologische Toxizität wird als gering eingestuft (18).

Somit steht für erwachsene Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen mit Radium-223-dichlorid ein spezifisch wirkendes Arzneimittel zur Verfügung, das in der palliativen Versorgung einen Überlebensvorteil erreicht und die Symptome und Komplikationen der

Knochenmetastasen (Hauptmetastasierungsorgan des CRPC ist das Skelett) mindert. Darüber hinaus verbessert Radium-223-dichlorid durch die gute Verträglichkeit die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die epidemiologische Datenlage bezüglich der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ist – insbesondere hinsichtlich der Kastrationsresistenz und des Metastasierungsstatus – stark eingeschränkt. Um dennoch die Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Radium-223-dichlorid infrage kommt, zu quantifizieren, muss auf verschiedene Quellen unterschiedlicher Qualität zurückgegriffen werden.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst ein Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms allgemein gegeben, daraufhin die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2013 berechnet und im Anschluss die Zielpopulation für das Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid bestmöglich ermittelt.

Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland

Die Basis der folgenden Darstellung bilden die validen Zahlen aus dem aktuellsten Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI): *Krebs in Deutschland 2007/2008* (6), der auch Prognosen für das Jahr 2012 enthält.

In Deutschland stellt der Prostatakrebs mit aktuell jährlich etwa 68.000 Neuerkrankungen inzwischen die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern dar (6). Im Jahr 2008 (aktuellste gesicherte Zahl) wurde bei 63.440 Männern ein Prostatakarzinom neu diagnostiziert (6). Im selben Jahr starben 12.134 Männer an der Erkrankung. Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2008 insgesamt bei 251.700 Patienten (6).

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen der Krankheit für die Jahre 2007 und 2008, sowie eine Prognose für das Jahr 2012 – unabhängig von spezifischen Krankheits- bzw. Therapiestadien – ist der Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, 2007-2008 ICD-10 C61

Maßzahlen	2007	2008	Prognose für 2012
Inzidenz	64.500	63.440	67.600
Rohe Inzidenzrate (je 100.000)	160,1	157,7	169,6

Standardisierte Inzidenzrate (je 100.000) ¹	114,8	110,9	110,9
Mittleres Erkrankungsalter	70	70	
Sterbefälle	11.448	12.134	
Rohe Sterberate (median) ²	28,4	30,2	
Standardisierte Sterberate	20,2	20,6	
5-Jahres Prävalenz	243.100	251.700	
Absolute 5-Jahres Überlebensrate (2007-2008) ³	77 (73-80)		
Relative 5-Jahres Überlebensrate (2007-2008) ²	92 (87-94)		
¹ altersstandardisiert nach Europastandard			
² je 100.000			
³ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)			

Quelle: (6)

Die Prostata ist seit 2008 die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen bei Männern und ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters. Vor dem 50. Lebensjahr tritt Prostatakrebs kaum auf und das mediane Erkrankungsalter beträgt in Deutschland ca. 70 Jahre. Am häufigsten ist die Altersgruppe der 65 - 79 Jahre alten Männer betroffen. In Deutschland erkrankten im Jahr 2008 63.440 Patienten neu an einem Prostatakarzinom, wobei die Zahl der jährlich neu auftretenden Prostatakarzinome von 2000 bis 2008 um rund 40% angestiegen ist (siehe Tabelle 3-4). Für das Jahr 2012 prognostizierte das RKI wiederum einen Anstieg der Inzidenz auf 67.600 Patienten (6). Der bereits seit den frühen 1980er Jahren bestehende Anstieg der Inzidenz kann größtenteils auf die inzwischen frühere und häufigere Diagnose vieler Tumore durch den PSA-Test als Früherkennungsmethode zurückgeführt werden (6). Auch die altersstandardisierte Inzidenzrate ist im Zeitraum von 2000-2008 um ca. 25% angestiegen. Eine dezidierte Darstellung der altersspezifischen Inzidenzzahlen bzw. Inzidenzraten für die Jahre 2000 bis 2008 findet sich in Tabelle 3-4 bzw. Tabelle 3-5.

Tabelle 3-4: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms ICD-10 C61, Deutschland, 2000 bis 2008

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<44	68	64	67	95	70	66	90	123	82
45-49	261	291	340	361	440	459	500	505	539
50-54	788	929	1.090	1.231	1.340	1.469	1.585	1.664	1.726
55-59	3.044	3.011	3.171	3.670	3.595	3.516	3.882	4.370	4.464
60-64	7.215	7.920	9.051	9.780	9.501	9.108	8.596	8.501	8.055
65-69	8.796	9.582	10.454	13.091	13.807	14.282	15.403	16.411	15.493
70-74	9.657	9.710	10.798	11.606	11.548	11.952	12.999	14.343	14.872
75-79	7.118	7.438	7.382	8.502	8.793	9.114	9.885	10.101	9.582

80-84	3.550	3.595	4.090	4.619	4.950	4.887	4.919	5.237	5.338
85+	3.997	3.620	2.967	3.015	2.676	2.837	3.041	3.245	3.289
Gesamt	44.500	46.160	49.410	55.970	56.720	57.690	60.900	64.500	63.440

Quelle: basiert auf (6)

Tabelle 3-5: Altersspezifische Inzidenzraten pro 100.000 Einwohner ICD-10 C61, Deutschland, 2000 bis 2008

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<44	1,8	1,2	1,6	2,2	1,5	1,4	2,0	2,7	1,8
45-49	9,1	10,0	11,5	12,0	14,2	14,4	15,3	15,0	15,6
50-54	32,6	36,1	40,8	45,0	48,3	52,5	55,9	57,7	58,6
55-59	118,4	128,7	142,3	166,2	161,8	150,8	156,6	169,5	169,2
60-64	262,2	280,4	321,7	357,6	362,4	375,7	389,9	404,4	386,4
65-69	457,8	475,2	489,3	574,0	571,2	566,6	594,7	635,4	617,0
70-74	636,6	619,6	680,3	734,4	722,3	716,9	738,9	765,9	741,1
75-79	754,1	767,9	733,9	795,0	767,1	752,5	787,9	792,0	750,9
80-84	877,3	768,8	764,2	781,0	788,0	749,3	727,1	737,6	701,6
85+	1025,9	959,7	829,0	888,3	791,5	783,3	764,7	751,2	715,4
Gesamtrate ¹	94,8	95,4	99,0	109,6	108,0	107,2	110,7	114,8	110,9

¹ altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: basiert auf (6)

Das Lebenszeitrisiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, lag nach Angaben des RKI im Jahr 2008 bei 13% (6) und ist differenziert nach Alter der Tabelle 3-6 zu entnehmen. Auch hier wird die Altersabhängigkeit des Prostatakrebses, durch ein steigendes Erkrankungsrisiko ab dem 60. Lebensjahr deutlich.

Tabelle 3-6: Erkrankungsrisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C61. Datenbasis 2008

Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
40	0,1%	(1 von 900)	13,3%	(1 von 7)
50	1,2%	(1 von 83)	13,6%	(1 von 7)
60	4,6%	(1 von 22)	13,4%	(1 von 7)
70	6,6%	(1 von 15)	10,8%	(1 von 9)
Lebenszeitrisiko			13,0%	(1 von 8)

Quelle: (6)

Obwohl die Sterberate seit 2003 leicht rückläufig ist, steht das Prostatakarzinom in der Statistik der krebsbedingten Todesursachen bei Männern – mit über 12.000 Sterbefällen im Jahr 2008 – in Deutschland an dritter Stelle (6). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate hat sich über die letzten Jahre in Deutschland deutlich verbessert und liegt inzwischen bei 92% (6).

Unter anderem kann die Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensraten auf eine frühzeitige Diagnose zurückgeführt werden (6). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate wurde in Deutschland mit Daten – die sich auf die Jahre 2000 bis 2002 beziehen – auf 76,0% eingeschätzt (35), aktuellere Daten konnten nicht identifiziert werden. Altersspezifische Sterbefälle bzw. Sterberaten zwischen den Jahren 2000 und 2008 können Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 entnommen werden.

Tabelle 3-7: Altersspezifische Sterbefälle Prostatakarzinom, ICD-10 C61, Deutschland, 2000-2008

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<44	8	11	7	12	11	8	17	11	8
45-49	25	30	26	18	38	27	25	26	20
50-54	97	95	106	94	75	108	115	79	82
55-59	286	264	278	247	245	246	258	290	261
60-64	810	803	806	766	717	644	563	557	545
65-69	1.179	1.133	1.256	1.311	1.397	1.313	1.431	1.412	1.450
70-74	1.832	1.939	1.991	1.918	1.695	1.724	1.924	1.904	1.961
75-79	2.236	2.213	2.158	2.281	2.373	2.459	2.494	2.411	2.536
80-84	1.774	1.864	2.146	2.342	2.419	2.366	2.348	2.366	2.626
85+	2.860	2.798	2.648	2.521	2.165	2.308	2.402	2.392	2.645
Gesamt	11.107	11.150	11.422	11.510	11.135	11.203	11.577	11.448	12.134

Quelle: basiert auf (6)

Tabelle 3-8: Altersspezifische Sterberaten pro 100.000 Einwohner ICD-10 C61, Deutschland, 2000-2008

Altersgruppe	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
40-44	0,1	0,2	0,1	0,3	0,2	0,1	0,3	0,2	0,2
45-49	0,9	1,0	0,9	0,6	1,2	0,8	0,8	0,8	0,6
50-54	4,0	3,7	4,0	3,4	2,7	3,9	4,1	2,7	2,8
55-59	11,1	11,3	12,5	11,2	11,0	10,6	10,4	11,2	9,9
60-64	29,4	28,4	28,6	28,0	27,3	26,6	25,5	26,5	26,1
65-69	61,4	56,2	58,8	57,5	57,8	52,1	55,2	54,7	57,7
70-74	120,8	123,7	125,4	121,4	106,0	103,4	109,4	101,7	97,7
75-79	236,9	228,5	214,6	213,3	207,0	203,0	198,8	189,0	198,7
80-84	438,4	398,7	401,0	396,0	385,0	362,8	347,1	333,2	345,1
85+	734,0	741,7	739,7	742,7	640,4	637,2	604,1	553,7	575,3
Gesamtrate ¹	25,0	24,4	24,3	24,0	22,2	21,6	21,3	20,2	20,6

¹ altersstandardisiert nach Europastandard

Quelle: basiert auf (6)

Das Lebenszeitrisko, an einem Prostatakarzinom zu sterben, lag – laut RKI – im Jahr 2008 bei 3,3% (6) und ist altersabhängig. Der klare Anstieg des Sterberisikos ab dem 60. Lebensjahr ist aus der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 3-9: Sterberisiko in Deutschland nach Altersgruppe, ICD-10 C61, Datenbasis 2008

Männer im Alter von	in den nächsten 10 Jahren		jemals	
40	<0,1%	(1 von 20.000)	3,3%	(1 von 30)
50	0,1%	(1 von 1.400)	3,4%	(1 von 29)
60	0,4%	(1 von 250)	3,6%	(1 von 28)
70	1,3%	(1 von 79)	3,8%	(1 von 27)
Lebenszeitrisko			3,3%	(1 von 31)

Quelle: (6)

Zusammenfassend wird in Abbildung 3-2 die Entwicklung der Inzidenz und Sterbefälle bzw. der Inzidenz- und Sterberate für die Jahre 2000 bis 2008 dargestellt.

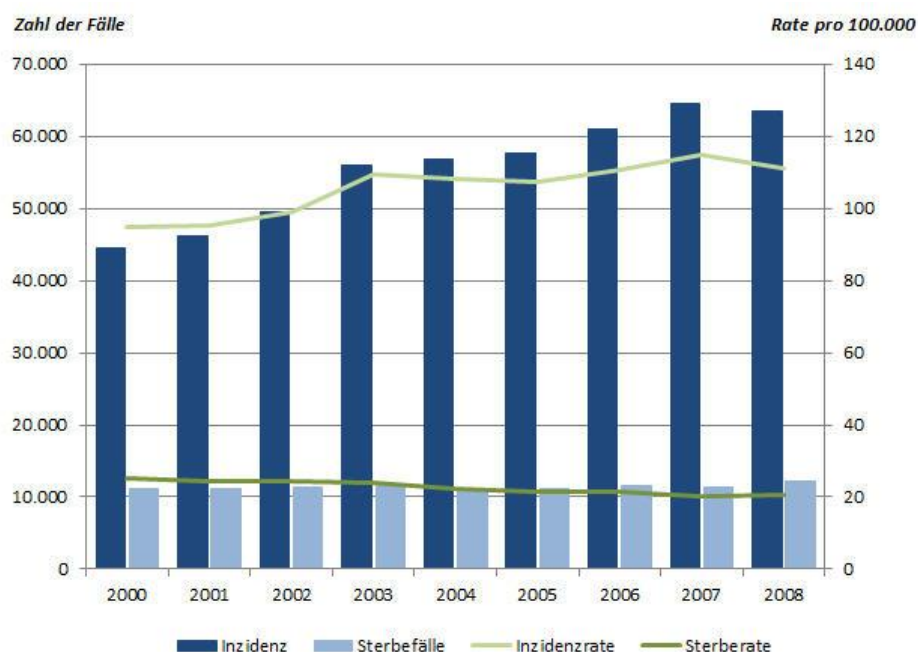


Abbildung 3-2: Jährliche Inzidenz- und Sterbefälle und -raten ICD-10 C61, Deutschland, 2000 bis 2008

Quelle: Daten entnommen aus (6), eigene Darstellung

Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahr 2013

Da keine Daten zur Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2013 vorliegen, müssen diese auf Basis verschiedener vorhandener Daten zu Inzidenzen und Überlebensraten vergangener Jahre berechnet werden.

Die aktuellsten Daten zur Prävalenz stammen aus dem Bericht *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland* des Robert Koch-Instituts (RKI) (1). Dort werden für das Jahr 2004 Prävalenzdaten des Prostatakarzinoms in Deutschland berichtet (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prävalenz des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen, Deutschland 2004 - Anzahl der Erkrankten

Männer	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
0-59	6.400	11.000	14.400	18.600	21.700
60-69	24.200	45.100	62.500	88.200	115.800
70-79	19.400	37.500	54.900	86.200	134.600
80+	6.100	11.900	17.700	29.300	53.500
Gesamt	56.000	105.500	149.500	222.300	325.600

Quelle: (1)

Wie in Abbildung 3-2 dargestellt, sind die Inzidenz- und Überlebensraten in den letzten Jahren angestiegen, weswegen davon ausgegangen werden muss, dass die Prävalenz von 2004 bis 2013 ebenfalls steigend war.

Die Prävalenzzahlen, die das RKI veröffentlicht, basieren – wie in der folgenden Formel dargestellt – auf der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung bzw. des Beobachtungszeitraumes (z.B. zehn Jahre) und der relativen 10-Jahres-Überlebenszeit.

$$\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} * \text{Überleben}$$

Anhand dieser Formel wird im Folgenden die Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 aus den Inzidenzdaten und der relativen Überlebensrate abgeleitet. Für diese Berechnung scheint die 10-Jahres Überlebensrate besser geeignet zu sein als die sonst übliche 5-Jahres-Prävalenzdaten, da die Überlebensraten für das Prostatakarzinom relativ hoch sind (siehe Tabelle 3-3), sowie der Verlauf der Erkrankung sehr heterogen sein kann (siehe Abschnitt 3.2.1).

So wird die 10-Jahres Prävalenz im Jahr 2013 folgender Weise berechnet:

$$\text{10-Jahres Prävalenz (2013)} = \text{Inzidenz (2013)} * 10 * \text{10-Jahres-Überlebensrate (2013)}$$

Um diese Formel anwenden zu können, müssen zunächst folgende Parameter bestimmt werden:

- Schritt 1: Inzidenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2013,
- Schritt 2: 10-Jahres-Überlebensrate im Jahr 2013.

Anschließend werden diese Parameter in die Formel eingesetzt und so die Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 berechnet (Schritt 3).

Schritt 1: Ermittlung der Inzidenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2013

Die letzte gesicherte Inzidenzzahl für das Prostatakarzinom in Deutschland bestehen für das Jahr 2008 (siehe Tabelle 3-4 bzw. Tabelle 3-5). Um jedoch eine Schätzung für das Jahr 2013 angeben zu können, wird angenommen, dass sich die altersspezifischen Inzidenzraten von 2008 (siehe Tabelle 3-5) über die letzten 5 Jahre nicht verändert haben. Dadurch steigt die Anzahl der Neuerkrankungen von 2008 bis 2013 nur durch den Wandel der deutschen Bevölkerung bzw. deren Altersstruktur.

Hierzu wird die vorausberechnete Bevölkerungszahl für das Jahr 2013 verwendet, die auf der 12. koordinierten Vorausberechnung der Bevölkerung des Statistischen Bundesamts basiert (Untergrenze der „mittleren“ Bevölkerung, Variante 1-W1-AG) (vgl. Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2013 nach Altersgruppen, Männer

Altersgruppe	0-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Bevölkerung in Tsd.	17.184	2.824	3.562	3.433	2.877	2.527	1.926	2.194	1.715	916	623

Quelle: (36)

Wird die Anzahl der Einwohner pro Altersgruppe mit der entsprechenden altersspezifischen Inzidenzrate des Jahres 2008 (aus Tabelle 3-5) multipliziert und die Erkrankungsfälle pro Altersgruppe addiert, erhält man die geschätzte Inzidenz des Prostatakarzinoms für das Jahr 2013. Da bei der Altersgruppe der unter 40-Jährigen die Inzidenzrate unter 0,3 in 100.000 Männer liegt, werden der Einfachheit halber die inzidenten Fälle dieser Altersgruppe als irrelevant betrachtet und nicht für die Berechnung herangezogen. So ergibt sich für das Jahr 2013 für das Prostatakarzinom eine Inzidenz von 69.155 Patienten. Die Berechnung wird in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Berechnung der Inzidenz im Jahr 2013 nach Altersgruppen

Altersgruppe	Inzidenz (in 100.000)	Inzidenz (in 1.000)	Anzahl der männl. Einwohner 2013 (in 1.000)	Inzidente Fälle PC im Jahr 2013
0-39	<0,3	<0,003	17.184	k.a.
40-44	1,8	0,018	2.824	51
45-49	15,6	0,156	3.562	556
50-54	58,6	0,586	3.433	2.012
55-59	169,2	1,692	2.877	4.868
60-64	386,4	3,864	2.527	9.764
65-69	617	6,170	1.926	11.883
70-74	741,1	7,411	2.194	16.260

75-79	750,9	7,509	1.715	12.878
80-84	701,6	7,016	916	6.427
85+	715,4	7,154	623	4.457
Gesamt			39.781	69.156

Quelle: (36)

Die ermittelte Inzidenz (69.156) für das Jahr 2013 erscheint plausibel, da das RKI schon für das Jahr 2012 67.600 inzidente Patienten prognostizierte (6). Daher wird diese Zahl als valide Schätzung betrachtet und für die später erfolgende Berechnung verwendet.

Schritt 2: Ermittlung der 10-Jahres-Überlebensrate im Jahr 2013

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate hat sich in Deutschland zwischen 2004 und 2008 von 87% auf 92% deutlich verbessert (1, 6). Unter anderem kann diese Verbesserung der Überlebensraten auf eine frühzeitige Diagnose zurückgeführt werden. Das Krebsregister Hamburg, weist jedoch darauf hin, dass der Zeittrend der relativen 5-Jahres-Überlebensraten nach zunächst steigender Tendenz im Jahr 2008 bei 92% ein Plateau erreicht hat (37).

Für die 10-Jahres-Überlebensrate stammen die aktuellsten Daten in Deutschland aus dem Jahr 2002. Zu diesem Zeitpunkt berechnen Gondos et al. anhand Daten des Krebsregisters Saarland eine 10-Jahres-Überlebensrate von 76,0% (35).

Da sich die 5-Jahres-Überlebensrate über eine Zeitspanne von nur 4 Jahren (2004 bis 2008) um 5% verbesserte, könnte die Annahme, dass sich die 10-Jahres-Überlebensrate von 2002 bis 2013 nicht veränderte, zu einer Unterschätzung der Prävalenz führen. Da jedoch keine aktuelleren Daten zur 10-Jahres-Überlebensrate identifiziert werden konnten, werden die 76,0% aus Gondos et al. (2007) als beste Schätzung erachtet und für die Berechnung verwendet.

Schritt 3: Berechnung der Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2013

Um die Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2013 zu berechnen, wird nun die Inzidenz mit der 10-Jahres-Überlebensrate multipliziert:

$$10\text{-Jahres-Prävalenz PC} = 69.156 \text{ Patienten} \times 10 \text{ Jahre} \times 76,0\% \text{ (Überlebensrate)}$$

Daraus ergibt sich im Jahr 2013 für das Prostatakarzinom eine 10-Jahres-Prävalenz von 525.586 Patienten.

Nachdem die Inzidenz und Prävalenz für das Prostatakarzinom bestimmt wurden, werden im folgendem Daten bezüglich der Prävalenz und Inzidenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen erhoben, um so die Zielpopulation von Radium-223-dichlorid zu bestimmen.

Inzidenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen in Deutschland im Jahr 2013

Da sich ein Prostatakarzinom erst nach einer Behandlung mit Antiandrogentherapie bzw. einer chirurgischer Kastration in ein CRPC entwickeln kann, ist es nicht möglich, dass sich ein Patient bei Erstdiagnose schon im kastrationsresistenten Stadium befindet. Unter der Inzidenz des CRPC im Jahr 2013 ist die Anzahl an Patienten zu verstehen, die nach einer medikamentösen oder chirurgischen Kastration aus einem bestehenden Prostatakarzinom im Jahr 2013 ein CRPC entwickeln. In Krebsregistern und den Berichten des RKI werden jedoch unter Inzidenz nur Erstdiagnosen dokumentiert, sodass die Inzidenz des CRPC mit Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen aus diesen Quellen nicht bestimmt werden kann.

Für die Berechnung der jährlichen inzidenten CRPC Fälle konnten keine validen Quellen identifiziert werden, sodass eine Berechnung der Neuerkrankungsfälle im Jahr 2013 nicht möglich ist.

Prävalenz des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen in Deutschland im Jahr 2013

Da die Prävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2013 in den vorherigen Abschnitten schon bestimmt wurde, können diese Daten verwendet werden, um die Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen abzuschätzen.

Zuerst wird abgeschätzt, bei wie viel Prozent der Patienten eine Kastrationsresistenz als auch symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen vorliegen. Anschließend wird dieser Prozentsatz mit der Prävalenz des Prostatakarzinoms multipliziert, um die Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen für Deutschland im Jahr 2013 zu berechnen.

Um den Anteil an Patienten, die eine Kastrationsresistenz als auch symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen entwickeln, zu bestimmen, wurde in der Literatur nach Daten zum prozentualen Anteil von Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen sowohl eine Kastrationsresistenz als auch symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen vorliegen, recherchiert. Die Berechnung dieses Anteils an Patienten erfolgt in den folgenden Schritten:

- Schritt 1: Ermittlung des Anteils der Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen sich CRPC entwickelt,
- Schritt 2: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC, bei denen Knochenmetastasen auftreten,
- Schritt 3: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen, bei denen symptomatische Knochenmetastasen auftreten,

- Schritt 4: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC und viszerale Metastasen, woraus der Anteil der Patienten mit CRPC ohne viszerale Metastasen abgeleitet wird,
- Schritt 5: Ermittlung des Anteils der Patienten in der Zielpopulation durch die Zusammenführung der Schritte 1-4.

Daraufhin wird der Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom die ein CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen entwickeln, mit der Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahr 2013 multipliziert. Die resultierende Zahl stellt eine Schätzung der Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen für Deutschland im Jahr 2013 dar.

Schritt 1: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC

In der Literaturrecherche wurde eine systematische Übersichtsarbeit von Kirby et al. (2011) identifiziert, die Daten zum CRPC berichtet (38). Aus dieser Übersichtsarbeit wurden Studien entnommen, die für die Berechnung des Anteils an Patienten mit CRPC relevant waren. Ausschlusskriterien werden in Abschnitt 3.2.5 detailliert beschrieben. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Primärstudien, die für die Berechnung des Anteils der Patienten mit CRPC relevant sind, werden in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten mit CRPC bei Patienten mit Prostatakarzinom

Literaturstelle	Bezugsjahr	Anteil Patienten mit CRPC	Bezugsland, Patientencharakteristika	Design/Fallzahl
Alemayehu et al. 2010 (39)	2001-2007	17,8% (2.740 von 15.361 Patienten)	USA, Patienten mit Prostatakarzinom älter als 40 Jahre	Retrospektive Studie/ 15.361 Patienten
Bianco et al. 2003 (40)	1990-1999	19% (199 von 1.045 Patienten)	USA, Patienten mit Prostatakarzinom, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben	Follow-up Studie/ 1.045 Patienten
Cabrera et al. 2010 (41)	2000-2008	9,5% (4.266 von 44.791 Patienten)	USA, Patienten mit Prostatakarzinom zwischen 18 und 97 Jahre alt, die sich einer Kastration unterzogen haben	Retrospektive Studie/ 44.791 Patienten
Morgan et al. 2010 (42)	1998-2008	11,2% (969 von 8.678 Patienten)	Vereinigtes Königreich, Patienten mit Prostatakarzinom älter als 40 Jahre	Retrospektive Studie/ 8.678 Patienten

Quellen: (38-42)

In Tabelle 3-13 werden insgesamt Daten von 69.875 Patienten mit Prostatakarzinom zusammengefasst. Bei 8.174 von diesen 69.875 Patienten wurde ein CRPC diagnostiziert. Es ergibt sich daraus ein gewichteter, gemittelter Anteil von 12%, d.h. 12% der prävalenten Patienten mit Prostatakarzinom entwickeln ein CRPC.

An dieser Stelle sollte auf die in Abbildung 3-2 dargestellte Divergenz der Inzidenz- und Sterberaten des Prostatakarzinoms eingegangen werden. Die steigende Inzidenz kann auf die

inzwischen frühere und häufigere Diagnose vieler Tumore durch den PSA-Test zurückgeführt werden (6), was zu einer besseren Prognose führen kann. Dies könnte bewirken, dass im Jahr 2013 ein geringerer Anteil der PC-Patienten ein CRPC entwickelt. So könnte der hier berechnete Anteil von 12% eine Überschätzung der Realität darstellen.

Die herangezogenen Studien zeigen jedoch insgesamt eine gute Qualität und der sich daraus ergebende Prozentsatz wird daher als beste Schätzung anerkannt und für weitere Berechnungen verwendet.

Schritt 2: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC bei denen Knochenmetastasen auftreten

In der Literaturrecherche wurde eine Follow-up Studie identifiziert, die für die Berechnung des Anteils an Patienten mit CRPC die Knochenmetastasen entwickeln, relevant war. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studie sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Anteil der Patienten mit CRPC mit Knochenmetastasen aus Inoue et al. (2009)

Literatur	Bezugsjahr	Anteil Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen	Bezugsland, Patientencharakteristika	Design/Fallzahl
Inoue et al. 2009 (16)	1990-2004	84% (114 von 136 Patienten mit EOD-Punktzahl ≥ 1 bei der Diagnose eines CRPC)	Japan, Patienten CRPC ¹	Follow-up Studie/ 151 Patienten davon 136 mit CRPC
¹ In den Publikationen wird von Patienten mit HRPC berichtet. In der Literatur werden laut Heidenreich et al. (2012) unterschiedliche Begriffe zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach einer Hormontherapie verwendet. Unter anderem werden in diesem Zusammenhang HRPC und androgen- oder hormon-unabhängiges Karzinom angewendet. In den letzten fünf bis acht Jahren wird hierzu allerdings der Begriff CRPC immer öfter verwendet (18). Auch laut Kirby et al. wird CRPC im epidemiologischen Zusammenhang in der Literatur nicht eindeutig definiert (38). Zur Vereinfachung wird in diesem Zusammenhang die Terminologie CPRC herangezogen.				

Quelle: (16)

In dieser Studie entwickeln 84% der CRPC Patienten Knochenmetastasen. Diese Aussage basiert jedoch lediglich auf Daten einer japanischer Follow-up Studie mit einer relativ kleinen Fallzahl (n=136), deren Übertragbarkeit auf deutsche Patienten stark beschränkt sein könnte.

Aus diesem Grund wurde zusätzlich nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die über Metastasen im CRPC berichten, recherchiert. Es wird davon ausgegangen, dass eine Remission der Erkrankung nicht mehr plausibel ist, wenn der Tumor nach der Kastration progredient wird. Das Ziel der Therapie ist an diesem Punkt, das Überleben zu verlängern und das Auftreten von Metastasen zu verzögern und so auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern (43). Daher wird angenommen, dass früher oder später bei allen Patienten mit CRPC Metastasen auftreten. Unter dieser Voraussetzung, können RCT in mCRPC-Patienten als valide Quellen für die Berechnung des Anteils an CRPC Patienten mit Knochenmetastasen betrachtet werden.

Dabei sollte erwähnt werden, dass dieser Ansatz zu einer geringen Überschätzung des Anteils der Metastasierungen führen könnte, da Patienten auch vor der Entwicklung von Metastasen sterben können. Die eingeschlossenen Studien sind zusammen mit der Studie von Inoue et al. (2009) der folgenden Tabelle 3-15 zu entnehmen.

Tabelle 3-15: Anteil der Patienten mit CRPC mit Knochenmetastasen aus klinischen Studien und Inoue et al. (2009)

Literatur	Bezugsjahr	Anteil Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen	Bezugsland, Patientencharakteristika	Design - Fallzahl
Beer et al. 2008 (8)	2002-2005	88% (220 von 250 Patienten)	Kanada und USA, Patienten mCRPC ¹	RCT/ 250 Patienten
Bono et al. 2011 (9)	2008-2009	89% (1.066 von 1.195 Patienten)	International, Patienten mCRPC	RCT/ 1.195 Patienten
Bono et al. 2010 (10)	2007-2008	84% (631 von 755 Patienten)	International, Patienten mCRPC	RCT/ 755 Patienten
Inoue et al. 2009 (16)	1990-2004	84% (114 von 136 Patienten mit EOD-Punktzahl ≥ 1 bei der Diagnose eines CRPC)	Japan, Patienten CRPC ¹	Follow-up Studie/ 151 Patienten davon 136 mit CRPC
Kelly et al. 2012 (11)	2005-2007	86% (903 von 1.050 Patienten)	International, Patienten mCRPC	RCT/ 1.050 Patienten
Leaf et al. 2003 (12)	1983-1986	96% (144 von 150 Patienten)	USA, Patienten CRPC	RCT/ 150 Patienten
Machiels et al. 2008 (13)	2004-2006	90% (134 von 149 Patienten)	Belgien, Patienten CRPC ¹	RCT/ 149 Patienten
Petrylak et al. (2004)(14)	1999-2003	86% (580 von 678 Patienten)	International, Patienten CRPC	RCT/ 678 Patienten
Tannock et al. 2004 (15)	2000-2002	91% (915 von 1.006 Patienten)	International, Patienten CRPC	RCT/ 1.006 Patienten
¹ In den Publikationen wird von Patienten mit HRPC berichtet. In der Literatur werden laut Heidenreich et al. (2012) unterschiedliche Begriffe zur Beschreibung des rezidivierenden Prostatakarzinoms nach einer Hormontherapie verwendet. Unter anderem werden in diesem Zusammenhang HRPC und androgen- oder hormon-unabhängiges Karzinom angewendet. In den letzten fünf bis acht Jahren wird hierzu allerdings der Begriff CRPC immer öfter verwendet (18). Auch laut Kirby et al. wird CRPC im epidemiologischen Zusammenhang in der Literatur nicht eindeutig definiert (38). Zur Vereinfachung wird in diesem Zusammenhang die Terminologie CPRC herangezogen.				

Insgesamt werden in Tabelle 3-15 Daten von 5.369 Patienten mit CRPC zusammengefasst und die Studienpopulation von 136 auf 5.369 Patienten erweitert, so dass auch „westliche“ Patienten – im Vergleich zu nur japanischen Patienten – in die Berechnung eingeschlossen werden. Bei 4.707 von diesen 5.369 Patienten mit CRPC wurden Knochenmetastasen diagnostiziert, was einem gewichteten Anteil von 88% entspricht.

Dieser Anteil weicht kaum von den 84% aus der Studie von Inoue et al. (2009) ab und erscheint plausibel, da auch eine Studie von Carlin et al. (2000) darauf hinweist, dass bei

zwischen 85% und 100% der Patienten mit CRPC Knochenmetastasen auftreten (44). In einer weiteren Studie, deuten auch Berruti et al. (2005) auf einen Anteil von Knochenmetastasen von über 80% der CRPC Patienten hin (45).

Diese Schätzung des Patientenanteils basiert auf mehreren Studien, deren individuelle Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation limitiert ist. Der sich aus ihnen ergebende Prozentsatz sollte daher als Annäherung an den tatsächlichen Anteil betrachtet werden. Da jedoch keine weiteren Quellen, die für die Quantifizierung des Anteils an CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen relevant waren, identifiziert werden konnten, wird der Anteil von 88% CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen als beste Schätzung anerkannt und für weitere Berechnungen verwendet.

Schritt 3: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen, bei denen symptomatische Knochenmetastasen auftreten

Nachdem in den ersten beiden Schritten der Anteil an Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen ermittelt wurde, muss nun ausgewertet werden, bei welchem Anteil dieser Patienten die Knochenmetastasen symptomatisch sind.

Um diesen Anteil an Patienten zu ermitteln muss zuerst klar gestellt werden, was man unter dem Begriff „symptomatische Knochenmetastasen“ versteht. In der Medizin ist ein Symptom ein Zeichen, das auf eine Erkrankung oder Verletzung hinweist. Dieses Zeichen kann oft von dem Patienten selbst erfasst werden (Beschwerde) (46). Typische Symptome für Knochenmetastasen sind unter anderem Knochenschmerzen, Hyperkalzämie, lytische Läsionen, pathologische Frakturen und Rückenmarkskompressionen (47), wobei Knochenschmerzen als Hauptsymptom gelten (48). Damit schmerzende Knochenmetastasen als symptomatisch eingestuft werden können, muss der Patient mit Schmerzmitteln zur Linderung der Knochenschmerzen behandelt werden. Knochenmetastasen sind in frühen Stadien der Metastasierung meist asymptomatisch und werden oft nur durch Zufall diagnostiziert (48). Klinische Symptome treten meist erst nach längerer Zeit auf, wenn die Tumorzellen stark proliferieren und die ursprüngliche Knochenstruktur durch Verdrängung und Einfluss von Zytokinen verändert wird (49).

Laut Galasko et al. (1985) haben ca. 2/3 der Patienten mit Knochenmetastasen auch Knochenschmerzen (47). Dieser Wert bezieht sich allgemein auf Patienten mit Knochenmetastasen und erhebt daher keine spezifischen Daten über CRPC Patienten mit Knochenmetastasen. CRPC-Patienten weisen mitunter schon vor der Entwicklung von Metastasen aufgrund der durchgeführten Antiandrogentherapie eine geringere Knochendichte auf, was diese Patienten für skelettale Komplikationen prädisponiert (20, 50, 51). Dazu sollte auch erwähnt werden, dass bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom eine relativ lange Zeit vom Eintreten der Metastasierung bis zum Tod vergeht. Dadurch ergibt sich für diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit über die Zeit skelettale Komplikationen oder Schmerzen zu entwickeln (52). Durch eine geringere Knochendichte und eine relativ lange Überlebenszeit im metastasierten Stadium, wird davon ausgegangen, dass von CRPC

Patienten mit Knochenmetastasen – im Vergleich zu anderen Krebsarten – ein höherer Anteil an Knochenschmerzen leidet.

Laut Berutti et al. (2000) leiden 88,4% der CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen an Knochenschmerzen (53). In dieser Studie wurde weder der Grad der Schmerzen, noch das Benutzen von Schmerzmittel dokumentiert. Dazu sollte auch die relativ kleine Fallzahl (n=112) dieser Studie erwähnt werden, sodass diese Studie für weitere Berechnungen als nicht geeignet erachtet wird. Weiterhin wurde in klinischen Studien – die über Knochenmetastasen beim CRPC berichten – recherchiert, wobei bei keiner Studie Knochenmetastasen als symptomatisch bzw. asymptomatisch beschrieben noch quantifiziert wurden. Bei vier Studien wurden Knochenschmerzen des Knochenschmerzengrads 2 oder höher dokumentiert, woraus sich eine Spannweite von 36% bis 54% Patienten ergab (8, 13, 14, 54). In zwei weiteren Studien wurden bei 33% bis 35% der Patienten schmerzende Knochenmetastasen mit opiathaltigen Schmerzmitteln behandelt (11, 13). Wegen der uneinheitlichen Definition und Dokumentation der symptomatischen Knochenmetastasen werden diese Studien nicht für weitere Berechnungen verwendet, können jedoch als Anhaltspunkt für die folgende Berechnung dienen.

Eine einzige Publikation, die über die Symptomatik der Knochenmetastasen berichtet, wurde identifiziert. Laut Heidenreich et al. (2012) traten in einer Studie der *European Association of Urology* (EAU) im Jahr 2009 bei 57% der Patienten mit PC und Knochenmetastasen symptomatische Knochenmetastasen auf (18, 55). In dieser Studie wurden insgesamt Daten von 27.442 PC-Patienten durch eine Befragung von 200 Urologen – wovon 33 aus Deutschland stammten – erhoben. Es sei darauf hingewiesen, dass die Limitationen bezüglich der Methodik der oben erwähnten Studie – wie z. B. die Erinnerungsverzerrung durch das retrospektive Design – tendenziell zu einer Überschätzung des tatsächlichen Wertes führen könnten, sodass die sich daraus ergebende Ergebnisse mit Vorsicht zu betrachten sind.

Da jedoch in der Literaturrecherche keine weitere Evidenz zu symptomatischen Knochenmetastasen im CRPC identifiziert wurde, werden die 57% aus Heidenreich et al (2012) als beste Schätzung erachtet und für weitere Berechnungen verwendet.

Schritt 4: Ermittlung des Anteils der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen bei denen keine viszerale Metastasen auftreten

Nachdem der Anteil der CRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ermittelt wurde, müssen nun diejenigen Patienten ausgeschlossen werden, bei denen zusätzlich viszerale Metastasen vorhanden sind. Zur Berechnung des Anteils der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen wurden in der Literatur drei klinische Studien – die über Metastasen in CRPC berichten und auch in Schritt 3 verwendet wurden – identifiziert und in Tabelle 3-16 dargestellt. Aus diesen Studien wurden Daten über viszerale Metastasen entnommen, um daraus den Anteil der Patienten mit CRPC ohne viszerale Metastasen durch die Differenz zu 100% abzuleiten.

Tabelle 3-16: Anteil der Patienten mit mCRPC mit viszerale Metastasen

Literatur	Bezugsjahr	Anteil Patienten mit CRPC und viszerale Metastasen ¹	Bezugsland, Patientencharakteristika	Design/Fallzahl
Kelly et al. 2012 (11)	2005-2007	16% (168 aus 1.050 Patienten)	International, Patienten CRPC	RCT/ 1.050 Patienten
Machiels et al. 2008 (32)	2004-2006	13% (20 aus 149 Patienten)	Belgien, Patienten CRPC	RCT/ 149 Patienten
Tannock et al. 2004 (15)	2000-2002	23% (228 aus 1.006 Patienten)	International, Patienten CRPC	RCT/ 1.006 Patienten

¹Die Existenz viszerale Metastasen schließt andere Metastasen nicht aus.

In den Studien von Kelly et al. (2012) (11), Machiels et al. (2008) (13) und Tannock et al. (2004) (15) werden Daten von 2.205 Patienten erhoben, von denen bei 416 viszerale Metastasen diagnostiziert werden, was einem gewichteten Anteil von 19% entspricht.

Nun kann aus der Differenz mit 100% der Anteil an Patienten mit CRPC ohne viszerale Metastasen ermittelt werden:

$$\text{Patienten CRPC ohne viszerale Metastasen} = \text{Patienten CRPC (100\%)} - \text{Patienten CRPC mit viszerale Metastasen (19\%)}$$

So lässt sich ein gewichteter Anteil von 81% der CRPC-Patienten ohne viszerale Metastasen ableiten. Da – wie in Schritt 2 ermittelt – ein Großteil der CRPC-Patienten Knochenmetastasen aufweisen, wird angenommen, dass dieser Anteil von 81% von Patienten ohne viszerale Metastasen ebenfalls auf Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen übertragbar ist.

Bei der Interpretation der Daten sollte man beachten, dass in den erwähnten Studien das Vorhandensein viszerale Metastasen die Existenz anderer Metastasen nicht ausschließt. Daher können bei diesen Patienten viszerale Metastasen als einzige Metastasen oder zusammen mit Metastasen in anderen Geweben (z.B. Knochenmetastasen) auftreten. Die Exklusion der gesamten Population der CRPC-Patienten mit viszerale Metastasen könnte so zu einer geringfügigen Unterschätzung der Zielpopulation führen. Da jedoch keine weitere Evidenz identifiziert wurde, wird der Anteil von 81% als beste Schätzung angesehen und für weitere Berechnungen herangezogen.

Schritt 5: Zusammenführung der Schritte 1 bis 4

Um den Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom, die an CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen erkrankt sind, zu bestimmen, müssen nun die in den Schritten 1 bis 4 ermittelten Anteile zusammengeführt werden. Die ermittelten Anteile, sowie die Publikationen die für ihre Herleitung verwendet wurden, werden zusammenfassend in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der ermittelten Anteile in Schritten 1 bis 4

Schritt	Daten	Anteil	Quelle
Schritt 1	Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen CRPC diagnostiziert wird	12%	Alemayehu et al. 2010 (39) Bianco et al. 2003 (40) Cabrera et al. 2010 (41) Morgan et al. 2010 (42) aus Kirby et al. 2011 (38)
Schritt 2	Anteil der Patienten mit CRPC, bei denen Knochenmetastasen diagnostiziert werden	88%	Beer et al. 2008 (8) Bono et al. 2011 (9) Bono et al. 2010 (10) Inoue et al. 2009 (16) Kelly et al. 2012 (11) Leaf et al. 2003 (12) Machiels et al. 2008 (13) Petrylak et al. 2004 (14) Tannock et al. 2004 (15)
Schritt 3	Anteil der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen, bei denen symptomatische Knochenmetastasen auftreten	57%	Heidenreich et al. 2012 (55)
Schritt 4	Anteil der Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen, bei denen keine viszerale Metastasen diagnostiziert werden	81%	Kelly et al. 2012 (11) Machiels et al. 2008 (13) Tannock et al. 2004 (15)

Laut der in den vorherigen Schritten ermittelten Daten entwickeln 12% der Patienten, die an Prostatakarzinom erkranken, ein CRPC. Von diesen Patienten entstehen bei 88% Knochenmetastasen, von denen wiederum 57% einen symptomatischen Verlauf haben. Von diesen CRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen treten bei 81% keine bekannten viszerale Metastasen auf. Wenn diese Prozentsätze miteinander verknüpft werden, kommt man auf einen Anteil von 4,9% von PC-Patienten bei denen ein CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen auftritt. Dieser Anteil von 4,9% entspricht der Zielpopulation für Radium-223-dichlorid. Der Rechenweg, sowie die sich ergebenden Zwischenergebnisse, werden in Abbildung 3-3 veranschaulicht.

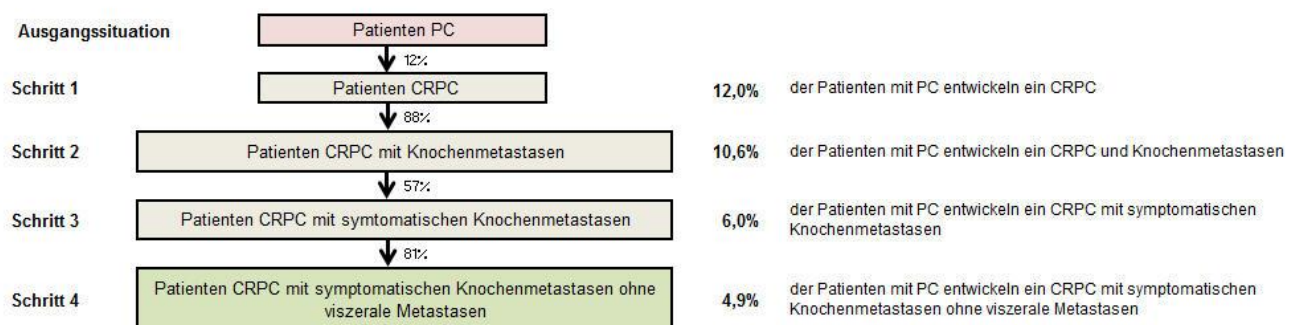


Abbildung 3-3: Veranschaulichung der Berechnung des Anteils der Patienten mit Prostatakarzinom, die CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen aufweisen

Berechnung der Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen in Deutschland im Jahr 2013

Verknüpft man den berechneten Anteil an Patienten mit CRPC mit Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen mit der Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland im Jahr 2013, so erhält man eine Schätzung der Anzahl der CRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen, die im Jahr 2013 in Deutschland leben.

Im vorherigen Abschnitt wurde für das Prostatakarzinom im Jahr 2013 eine 10-Jahres-Prävalenz von 525.586 ermittelt. Geht man von einem Fließgleichgewicht aus, werden 4,9%¹ dieser Patienten ein CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen, ohne bekannte viszerale Metastasen aufweisen. Demnach leben im Jahr 2013 in Deutschland 25.625¹ Männer mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen.

In Tabelle 3-18 wird eine Übersicht der wichtigsten Parameter für die Berechnung der Patienten, die im Jahr 2013 dem Indikationsgebiet von Radium-223-dichlorid entsprechen, dargestellt.

Tabelle 3-18: Übersicht der wichtigsten Parameter für die Berechnung der Patienten, die im Jahr 2013 dem Indikationsgebiet von Radium-223-dichlorid entsprechen¹

Inzidenz PC 2013	10-Jahres Überlebensrate	10-Jahres Prävalenz PC 2013	Anteil der PC Patienten mit Indikation Radium-223-dichlorid	Anzahl der Patienten die ein CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen 2013 (10-Jahres Prävalenz)
69.156	76,0%	525.586	4,9%	25.625

Schwerwiegende Limitationen dieser Berechnung sind zum einen die klare Divergenz der Erkrankungs- und Sterberaten (siehe Abbildung 3-2) und zum anderen die Tatsache, dass die Berechnung der Zielpopulation auf Basis der Prävalenz Patientenkohorten aus mehreren Jahren umfasst, wobei die mediane Überlebenszeit beim CRPC etwa 2 bis 3 Jahre beträgt (56). Die Anzahl von 25.625 Patienten stellt daher eine klare Überschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dar.

Trotz dieser Limitationen und auch wenn die für die Berechnung verwendeten Studien zur Beantwortung der Fragestellung nur eingeschränkt geeignet sind, so bilden sie dennoch die gegenwärtig beste Möglichkeit, um die Patientenpopulation, die für eine Behandlung mit Radium-223-dichlorid infrage kommt, abzuschätzen.

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

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden.

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bezüglich der Bevölkerungsanzahl und Altersstruktur geht das Statistische Bundesamt zwischen 2010 und 2018 von der in Tabelle 3-19 dargestellten Veränderung aus.

Tabelle 3-19: Ergebnisse der 12. Bevölkerungsvorausberechnung (männliche Bevölkerung)

	<20	20-64	65+	Gesamt
2013	7,4 Mio.	25,0 Mio.	7,4 Mio.	39,8 Mio.
2014	7,4 Mio.	24,9 Mio.	7,5 Mio.	39,7 Mio.
2015	7,3 Mio.	24,7 Mio.	7,6 Mio.	39,7 Mio.
2016	7,2 Mio.	24,6 Mio.	7,7 Mio.	39,6 Mio.
2017	7,2 Mio.	24,5 Mio.	7,9 Mio.	39,5 Mio.
2018	7,1 Mio.	24,4 Mio.	8,0 Mio.	39,4 Mio.

Quelle: (36)

In den kommenden Jahren wird also von einer Bevölkerungszunahme älterer Menschen (ab 65 Jahre) und einer Bevölkerungsabnahme jüngerer Menschen (unter 65 Jahre) ausgegangen.

Da das Prostatakarzinom wie bereits beschrieben eine Erkrankung des höheren Alters ist und das mediane Erkrankungsalter bei 70 Jahren liegt, ist bei einer konstanten Inzidenz insgesamt von einer leicht steigenden absoluten Inzidenz auszugehen. Da die Sterberaten tendenziell rückläufig sind, ist insgesamt auch mit einer steigenden Prävalenz des Prostatakrebses innerhalb der nächsten fünf Jahre zu rechnen. So wurden analog zur Berechnung für das Jahr 2013, Daten zur Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms für die nächsten 5 Jahre berechnet und in folgender Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms innerhalb der nächsten 5-Jahre¹

	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz PC	69.156	70.272	71.268	72.284	73.339	74.417
10-Jahres Prävalenz PC	525.586	534.067	541.637	549.358	557.376	565.569

Quelle: eigene Berechnung anhand der Inzidenzraten aus dem Jahr 2008 (1), der 12.Bevölkerungsvorausberechnung (Variante 1-W1) (36) und einer 10-Jahres-Überlebensrate aus Gondos et al. (35)

Die in Tabelle 3-20 angegebenen Schätzungen sollten mit Vorsicht betrachtet werden, da sie auf den Annahmen, dass sich weder die altersspezifischen Inzidenzraten von 2008 bis 2018, noch die 10-Jahres-Überlebensraten seit 2002 verändern, basieren.

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden

Wie sich die Inzidenz und Prävalenz allerdings innerhalb der Kastrationsresistenz und Metastasierung des Prostatakarzinoms entwickeln wird, ist nicht prognostizierbar, zumal diesbezüglich auch keine validen Angaben zur bisherigen Entwicklung vorliegen. Durch den PSA-Test wird Prostatakrebs nun häufiger in frühen, nicht metastasierten Stadien diagnostiziert (6). Dies könnte trotz steigender Prävalenzzahlen von Prostatakrebs insgesamt zu einer Abnahme von fortgeschrittenen und kastrationsresistenten Krebsfällen führen. Gleichzeitig könnten aber neue Therapieoptionen zu längeren Überlebensdauern im kastrationsresistenten und metastasierten Stadium führen, wodurch die Prävalenz in dieser Patientengruppe wiederum steigen würde. Die genaue Entwicklung der Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen in Deutschland in den nächsten fünf Jahren ist somit nicht quantifizierbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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).

Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Radium-223-dichlorid (Xofigo®)	22.640 Patienten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Wie in den vorangehenden Abschnitten dargestellt, wurde für Deutschland für das Jahr 2013 eine Anzahl von 25.625 Patienten mit einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen ermittelt. Der Anteil der gesetzlich Versicherten beträgt laut Daten des Statistischen Bundesamts 88,35% der Gesamtbevölkerung (57). Unter der Annahme, dass auch innerhalb des an CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen erkrankten Personenkreises der gleiche Anteil an GKV-Versicherten besteht, ergibt sich die folgende Rechnung:

$$25.625 * 88,35\% = 22.640 \text{ GKV-Patienten}$$

Dementsprechend wird für das Jahr 2013 mit 22.640 an einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen erkrankten GKV-Versicherten gerechnet.

Das IQWiG berechnete in der Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet¹ des Wirkstoffs Abirateronacetat im Jahr 2013 eine Zielpopulation zwischen 28.800 und 78.000

¹ Abirateron erhielt am 18.12.2012 die Zulassung für folgende Indikation: „Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist“

GKV-Versicherten (58). Die Größenordnung der Zielpopulation von 22.640 Patienten für Radium-223-dichlorid erscheint plausibel, da das Indikationsgebiet von Radium-223-dichlorid eingeschränkter als das des Wirkstoffs Abirateronacetat ist.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-22: 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
Radium-223-dichlorid (Xofigo®)	(a) Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Docetaxel Therapie <u>nicht</u> in Frage kommen (BSC-Population)	Erheblich	ca. 17.659
	(b) Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen (Docetaxel-Population)	Nicht quantifizierbar	ca. 4.981
	(c) Anzahl der Patienten, für die ein Zusatznutzen besteht (A) + (B)		22.640

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie unter Abschnitt 3.1 beschrieben wurden in diesem Dossier zwei Populationen betrachtet:

- Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommen – sprich: Docetaxel ungeeignete Patienten (*BSC-Population*) (a).
- Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel in Frage kommen – sprich: Docetaxel geeignete Patienten (*Docetaxel-Population*) (b).

Im Folgenden wird die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Populationen ermittelt.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen (*BSC-Population*)

Für Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen ergibt sich für die Therapie mit Radium-223-dichlorid ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Studien BC1-02 und BC1-06 entsprechen der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Für die Bewertung der Evidenz wurden die beiden Studien mit Evidenzgrad 1b zu einer Metaanalyse mit Evidenzgrad 1a zusammengefasst. Aufgrund des Studiendesigns der durchgeführten Studien, der Robustheit der Daten und der qualitativ hochwertigen Studiendurchführung kann die Evidenz als Beleg eingestuft werden

Für den Endpunkt „*Gesamtüberleben*“ zeigt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Therapie mit Radium-223-dichlorid gegenüber der ZVT BSC. Darüber hinaus ergibt sich für den patientenrelevanten und vorrangigen Endpunkt „*Zeit bis zum ersten (symptomatischen) skelettalen Ereignis*“ ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid. Unterstützt werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen durch die patientenrelevanten Endpunkte „*Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie*“, „*Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome*“ und „*Zeit bis zum Beginn der Opiat-Therapie*“, die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Radium-223-dichlorid gegenüber BSC dokumentieren. Zusätzlich zeigen die Endpunkte „*Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS*“ und „*Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS*“ einen geringen Zusatznutzen.

Für die Sicherheitsendpunkte findet sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß „beträchtlich“ bezüglich der *SUE*, des *UE Muskuläre Schwäche*, der *UE vom CTCAE Grad 3 oder 4* bei Patienten mit früherer Docetaxel-Behandlung und des *UE Periphere motorische Neuropathie*. In allen UE sowie den einzelnen *UE Knochenschmerzen* und *Rückenmarkskompression* zeigt sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß „gering“.

Demgegenüber steht lediglich das einzelne *UE Diarrhoe* mit einem größeren Schaden mit Ausmaß „gering“. Dieser Unterschied zeigt sich nur in der Inzidenz des UE Diarrhoe vom Grad 1 und 2, aber nicht vom Grad ≥ 3 . Eine Diarrhoe vom Schweregrad CTCAE 4 oder 5 wurde nicht unter Radium-223-dichlorid beobachtet. Es wird angenommen, dass die Diarrhoe eine akute kurz anhaltende Nebenwirkung der Radium-223-dichlorid-Applikation ist, weil seine Ausscheidung über den Darm nach wenigen Tagen erfolgt.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen (*Docetaxel-Population*)

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde ein qualitativer indirekter Vergleich durchgeführt:

- Für die Bewertung des Endpunktes „*Gesamtüberleben*“ wurde die Daten der ALSYMPCA- und der TAX-327-Studie analysiert und gegeneinander abgewogen. Obwohl die Phase-III-Zulassungsstudie mit Radium-223-dichlorid (ALSYMPCA) ein Patientenkollektiv in einem deutlich fortgeschrittenerem Erkrankungsstadium untersuchte, das in 57% bereits Docetaxel erhalten hatte oder in 43% für Docetaxel im Gegensatz zur TAX-327-Studie mit Docetaxel ungeeignet war, zeigte die ALSYMPCA-Studie einen deutlich ausgeprägteren Gesamtüberlebensvorteil als Docetaxel in der TAX-327-Studie. Daraus ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid im Hinblick auf die Wirksamkeit für die Docetaxel-Population.
- Für die Bewertung des Endpunktes „*Verträglichkeit*“ wurden die Ergebnisse aus RCTs zu Docetaxel im Rahmen einer Metaanalyse zusammengefasst und mit den unerwünschten Ereignissen unter Therapie mit Radium-223-dichlorid verglichen. Der qualitative indirekte Vergleich der „*Verträglichkeit*“ von Radium-223-dichlorid versus Docetaxel zeigt, dass Radium-223-dichlorid im Vergleich zu Docetaxel einen relevant geringeren Schaden, der nicht quantifizierbar ist, hervorruft.

Der qualitative indirekte Vergleich liefert für die Endpunkte „*Gesamtüberleben*“ und „*Verträglichkeit*“ die Aussagesicherheit „Anhaltspunkt“.

Damit ergibt sich für die Radium-223-dichlorid-Therapie zur Behandlung von Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen für die *Docetaxel-Population* ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Radium-223-dichlorid.

Quantifizierung des Anteils an Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen (*BSC-Population*) bzw. in Frage kommen (*Docetaxel-Population*)

Eine Recherche in Medline (PubMed) zur Frage, wie viele Patienten mit CRPC de facto eine Docetaxel-Therapie erhalten, identifizierte zwei Publikationen. Harris et al. (2011) fanden mit einer populationsbezogenen Methodik heraus, dass im Jahr 2008 in Großbritannien 33% der Patienten mit Prostatakarzinom eine Chemotherapie erhielten (59). Dabei wurden 22% der Prostatakarzinom-Patienten mit Docetaxel behandelt (59). Die zweite Publikation Perloth et al. (2012) berichtet, dass von den untersuchten Patienten in den USA mit metastasiertem Prostatakarzinom 80,7% eine systemische Therapie erhielten, die übrigen 19,3% dagegen keine (60). Von den systemisch therapierten Patienten erhielten 20,4% eine Androgen-Deprivations-Therapie (ADT) und Chemotherapie, 78,3% nur eine ADT und 1,3% nur eine Chemotherapie; somit erhielten 21,7% eine Chemotherapie. Dieser Anteil bestätigt in etwa die Größenordnung der britischen Publikation, wobei sich die amerikanischen Daten auf einen früheren Zeitraum beziehen (2000-2005).

Die Daten von Harris et al. (2011) und Perlroth et al. (2012) erscheinen plausibel, da ein erheblicher Anteil der Patienten mit CRPC im höheren Alter (>70 Jahre) ist (siehe Abschnitt 3.2.3). Mit diesem Alter sind viele Komorbiditäten assoziiert, die eine dreiwöchentliche, intensive Docetaxel-Therapie als nicht indiziert erscheinen lassen. Außerdem können im höheren Alter vermehrt Kontraindikation (Überempfindlichkeit gegen Docetaxel, Neutropenie, schwere Leberfunktionsstörungen) vorliegen, die eine Behandlung mit einer derartigen Docetaxel-Therapie in Kombination mit Prednison bzw. Prednisolon verbieten. Zu den Kontraindikationen von Prednison und Prednisolon zählen Magen-Darm-Ulzera, schwere Osteoporose, psychiatrische Anamnese, Herpes simplex, Herpes zoster, Varizellen, Amöbeninfektionen, Systemmykosen, Poliomyelitis sowie Eng- und Weitwinkelglaukom (61, 62). Zusätzlich bestehen Anwendungsbeschränkungen bei Tuberkulose in der Anamnese und bei schweren Infektionen (61, 62).

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass ein Anteil von etwa 22% der Patienten mit einer Docetaxel-Therapie bzw. mit einer Chemotherapie behandelt werden und der restliche Anteil von etwa 78% nicht (59, 60). Wenn man die Annahme trifft, dass diese Anteile auch das Verhältnis zwischen Docetaxel-geeigneten und -ungeeigneten Patienten im CRPC darstellt, so kann man anhand beider Studien, die Anzahl der Patienten der beiden Subpopulationen der Zielpopulation bestimmen.

Wendet man diese Prozentsätze auf die in Tabelle 3-21 ermittelte Anzahl der Patienten in der Zielpopulation an, so ergeben sich folgende Patientenzahlen:

- (a) Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet sind = $22.640 * 78\% = 17.659$
- (b) Patienten, die für Docetaxel geeignet sind = $22.640 * 22\% = 4.981$
- (c) Patienten, für die ein Zusatznutzen besteht = $(a) + (b) = 22.640$

Von einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid können somit sämtliche Patienten der Zielpopulation von Radium-223-dichlorid profitieren, sodass die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der gesamten Zielpopulation von 22.640 Patienten entspricht.

Es sei jedoch auch auf die erheblichen Limitationen der beiden herangezogenen Studien hingewiesen, weshalb die Ergebnisse bezüglich der Anzahl der Patienten in den Subpopulationen mit Vorsicht zu betrachten sind. Zum einen stammen die Daten aus Perlroth et al. (2012) aus einem Zeitraum zwischen 2000-2005, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf 2013 stark eingeschränkt sein könnte. Zum anderen muss erwähnt werden, dass die Tatsache dass Patienten keine Docetaxeltherapie erhalten nicht zwangsläufig mit der Docetaxel-Untauglichkeit dieser Patienten gleichzusetzen ist. Dies könnte zu einer Unterschätzung des Anteils an potentiellen Docetaxel geeigneten Patienten führen. Andererseits umfassen diese Daten zum Anteil der Patienten mit Docetaxel-Behandlung nicht nur das lebensverlängernde zugelassene dreiwöchentliche Schema, das als ZVT bestimmt wurde, sondern auch alle anderen für die ZVT nicht infrage kommenden Schemata,

insbesondere die wöchentliche Gabe. Dies könnte wiederum zu einer Überschätzung des Anteils an Patienten, die für Docetaxel geeignet sind, führen.

Da jedoch keine weiteren relevanten Studien identifiziert werden konnten, werden die ermittelten Anzahlen an Patienten als beste Schätzung anerkannt und in Tabelle 3-22 angegeben.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um eine Übersicht zu Therapieoptionen des mCRPC zu beschreiben wurde am 20./21.06.2013 nach gültigen Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften recherchiert und ihre Aussagen zu empfohlenen Therapien im Anwendungsgebiet ausgewertet.

Es wurden folgende Leitlinien deutscher und internationaler Fachgesellschaften als maßgeblich für Empfehlungen zur Therapie in Deutschland identifiziert und in der Beschreibung herangezogen:

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms (v2.0, 2011), Deutsche Gesellschaft für Urologie in Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (AWMF-Registernummer 043 - 022OL)
2. Prostatakarzinom Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012
3. Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology, 2013
4. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline, American Urological Association (2013)

Informationsbeschaffung für Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4

Um verlässliche Informationen zu Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland angeben zu können, wurden die aktuellsten Berichte des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland“ (2012) bzw. „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland“ (2010) herangezogen, da das RKI die zentrale Einrichtung des Bundesministeriums für Gesundheit auf dem Gebiet der Krankheitsüberwachung ist. Diese Quellen stellen die Grundlage zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland dar.

Die Ermittlung der Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen – und so die Bestimmung der Zielpopulation von Radium-223-dichlorid – erfolgte in zwei Schritten:

- Der Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom, die ein CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen entwickeln, wurde anhand Studien, die in drei Literaturrecherchen („Recherche 1 bis 3“) identifiziert wurden, bestimmt.
- Dieser Anteil an Patienten wurde daraufhin mit der ermittelten Prävalenz des PC im Jahr 2013 – die anhand Daten der Berichte des RKI berechnet wurde – verknüpft und so die Prävalenz des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen berechnet.

Die Literaturrecherchen auf denen der Anteil an Patienten mit PC, die ein CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen entwickeln, basiert, werden im folgendem detailliert beschrieben.

Recherche 1: Orientierende Handrecherche in der Internetsuchmaschine Google:

Am 16.09.2013 wurde unter Nutzung einer Internetsuchmaschine (Google) eine orientierende Handrecherche mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: „Prostatakrebs“, „Prostatakarzinom“, „prostatic cancer“, „prostatic carcinoma“ allein und in Kombination mit „Knochenmetastase“, „Knochenmetastasen“, „Metastasen“, „Metastasierung(en)“, „bone metastases“, „bone metastasis“, „metastasis“.

Recherche 2: Orientierende Literaturrecherche in MEDLINE® (via PubMed):

Zur Identifizierung von internationalen Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit Prostatakarzinom und Knochenmetastasen erfolgte am 16.09.2013 eine orientierende Literaturrecherche in MEDLINE® (via PubMed). Die verwendeten Suchbegriffe und MeSH-Begriffe sind in

Abbildung 3-4 dargestellt. Die Suche ergab 515 Treffer, die anhand von Titel und Abstract nach Studien mit Daten zur Prävalenz und Inzidenz selektiert wurden.

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#51	Add	Search (#50) AND #44	515	09:00:08
#50	Add	Search (((#45) OR #46) OR #47) OR #48) OR #49	2660385	09:00:00
#49	Add	Search profile*	396316	08:59:49
#48	Add	Search epidemiolog*	1294970	08:59:44
#47	Add	Search survey*	407982	08:59:35
#46	Add	Search incidence	1852212	08:59:25
#45	Add	Search prevalence	1707350	08:59:19
#44	Add	Search (#42) AND #43	2672	08:58:34
#43	Add	Search (#40) OR #6	98392	08:58:26
#42	Add	Search (#41) OR #39	10882	08:58:14
#41	Add	Search (#34) AND #15	875	08:58:02
#40	Add	Search prostate cancer*	64479	08:57:50
#39	Add	Search bone metastas*	10095	08:57:41
#15	Add	Search "Neoplasm Metastasis"[Mesh]	145616	08:56:54
#6	Add	Search "Prostatic Neoplasms"[Mesh]	84224	08:54:19
#34	Add	Search "Bone and Bones/pathology"[Mesh]	68304	08:53:45

Abbildung 3-4: Verwendete Suchbegriffe in der orientierenden Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz in MEDLINE® (via PubMed)

In dieser Recherche wurde die Übersichtsarbeit von Kirby et al. (2011) (38) – aus der relevante Studien für die Berechnung des Anteils der PC Patienten mit CRPC entnommen wurden – identifiziert. Ausgeschlossen wurde für die Berechnung des Anteils der CRPC Patienten die in Kirby et al. (2011) erwähnte Studie von Berruti et al. (2007) (27), da die Studie bei der Diagnose von CRPC von Leitlinien der EAU¹ abweicht.

Recherche 3: Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE® (via PubMed), Cochrane Library und Center for Reviews and Dissemination (CRD)

Ergänzend wurde für die Berechnung des Anteils an Patienten mit Knochenmetastasen, symptomatischen Knochenmetastasen und viszerale Metastasen eine weitere Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE® (via PubMed), Cochrane Library und Center for Reviews and Dissemination (CRD) am 16.09.2013 durchgeführt. Dabei wurden aktuelle RCTs zu Patienten mit mCRPC identifiziert, die Anhand des Titels und Abstracts zunächst nach ihrer Relevanz beurteilt wurden (1. Selektionsschritt). Aus den im Volltext bewerteten und eingeschlossenen Publikationen (2. Selektionsschritt) wurden Daten zum Anteil von Patienten mit mCRPC, bei denen Knochenmetastasen und/oder viszerale Metastasen diagnostiziert wurden, entnommen. Die in der Recherche verwendeten Suchbegriffe sowie die in der Selektion verwendeten Ausschlusskriterien werden in folgenden Tabelle 3-23 und Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-23: Suchsyntax der Literaturrecherche zu randomisierten kontrollierten Studien bei metastasiertem Prostatakarzinom

	AND	AND	AND
or	prostatic cancer	knochenmetastase*	randomized controlled trial*
or	prostatic carcinom*	bone metastas*	Randomized Controlled Trial [PT]
or	Prostatic Neoplasms[Mesh]	metasta*	Randomized Controlled Trial [MeSh]
or	prostate cancer	Neoplasm Metastasis[Mesh]	
or	prostate carcinom*	advanced	
or	prostatakarzinom*	bony metastas*	
or	prostatakrebs		

¹ Für die Diagnose eines CRPC nach den Leitlinien der EAU ein Serumkastrationsspiegel von Testosteron, der dreimalige Anstieg der PSA-Werte in Folge mit einwöchigem Abstand, das Absetzen von Antiandrogenen über mindestens vier Wochen und eine PSA-Progression trotz Hormontherapie herangezogen (aus Heidenreich et al. (2012))

Tabelle 3-24: Die in der Literaturrecherche zu randomisierten kontrollierten klinischen Studien verwendeten Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien	
A1	Unpassende Indikation (z. B.: Brustkrebs, Lungenkrebs)
A2	Unpassende Co-Indikation (z. B.: Patienten ohne Knochenmetastasen und ohne viszerale Metastasen)
A3	Unpassender Studientyp (non-RCT, Phase II klinische Studien)
A4	Zu alte Publikation (vor 2003 publiziert oder Studienende vor 2003)
A5	Unpassender Publikationstyp (Methodenpapier, Reviews, ökonomische Evaluationen, Metaanalysen)
A6	kein Volltext verfügbar
A7	Mehrfachpublikation zu derselben RCT
A8	Keine Angaben zum Anteil der Patienten mit Metastasen
A9	Volltext nicht in Englisch, Deutsch, Französisch oder Spanisch

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Robert Koch Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. 2010 30.10.2012. Available from: http://www.rki.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf;jsessionid=55980E842B26E765A1E6901F500103F8.2_cid248?__blob=publicationFile.
2. Bothe L. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2010 30.10.2012. Available from: http://www.krebsgesellschaft.de/download/patientenratgeber_prostatakrebs_2010.pdf.
3. Kraywinkel K, Lehnert M, Bertram H, Ptok C, Semjonow A, Hense H-W. Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003 2006 30.10.2012. Available from: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17_EKR_NRW_SB1_Prostatakrebs.pdf
4. Beckmann IA. Die blauen Ratgeber Prostatakrebs. 2011 30.10.2012. Available from: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Blaue_Ratgeber/017_prostata.pdf.
5. Robert Koch Institut (RKI). Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 36 - Prostataerkrankungen. 2007. Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/prostata.pdf?__blob=publicationFile.
6. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008. 2012 05.04.2013.
7. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.; 2011 [cited 2012 18.01]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-1_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf.

8. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. *Cancer*. 2008;112(2):326-30. Epub 2007/10/27.
9. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):1995-2005. Epub 2011/05/27.
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54. Epub 2010/10/05.
11. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(13):1534-40. Epub 2012/03/29.
12. Leaf AN, Prokert K, Corcoran C, Catalano PJ, Trump DL, Harris JE, et al. Phase III study of combined chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer (ECOG 3882): an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2003;20(2):137-46. Epub 2003/07/02.
13. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(32):5261-8. Epub 2008/09/17.
14. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1513-20. Epub 2004/10/08.
15. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004;351(15):1502-12. Epub 2004/10/08.
16. Inoue T, Segawa T, Kamba T, Yoshimura K, Nakamura E, Nishiyama H, 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. Epub 2009/04/28.
17. Wolff JM, Heine K. *Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom*: UNI-MED Verlag; 2005.
18. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2012 30.10.2012. Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08 Prostate Cancer LR March 13th 2012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf).
19. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology*. 2010;184(1):162-7. Epub 2010/05/21.
20. Miller K. Castration resistant prostate cancer 2011. *Aktuelle Urol*. 2011;42(2):95-102. Epub 2011/03/26. *Kastrationsresistentes Prostatakarzinom 2011*.
21. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *The Journal of urology*. 2013;190(2):429-38. Epub 2013/05/15.

22. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2013;368(2):138-48. Epub 2012/12/12.
23. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012;367(13):1187-97. Epub 2012/08/17.
24. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Jevtana®. 2013.
25. Bendalis GmbH. Fachinformation BENDADOCEL 20 mg/ml. 2011. Juni 2011.
26. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277-88. Epub 2013/03/27.
27. European Medicines Agency. Assessment Report Provenge® - Common name: Autologous peripheral blood mononuclear cells activated with PAP-GM-CSF (sipuleucel-T) - Procedure No. EMEA/H/C/002513/0000. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002513/WC500151101.pdf.
28. Wedding U. Schmerztherapie bei onkologischen Patienten. *Der Onkologe*. 2009;15(7):663-8.
29. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation Xtandi® 40 mg Weichkapseln. 2013. Juni 2013.
30. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Zytiga®. 2013.
31. IQWiG. Cabazitaxel - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG Berichte Nr 114. 2012.
32. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland OS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2003;44(2):252-9. Epub 2003/02/07.
33. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013;369(3):213-23. Epub 2013/07/19.
34. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *The lancet oncology*. 2007;8(7):587-94. Epub 2007/06/05.
35. Gondos A, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer*. 2007;121.
36. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden: 2009.
37. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2007–2009, Teil 2. 2013 05.04.2013. Available from: <http://www.hamburg.de/contentblob/2157958/data/krebsdokumentation-2007-2009-teil2.pdf>.
38. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International journal of clinical practice*. 2011;65(11):1180-92. Epub 2011/10/15.
39. Alemayehu B, Buysman E, Parry D, Becker L, Nathan F. Economic burden and healthcare utilization associated with castration-resistant prostate cancer in a commercial and Medicare Advantage US patient population. *Journal of medical economics*. 2010;13(2):351-61. Epub 2010/05/25.

40. Bianco FJ, Jr., Wood DP, Jr., Cher ML, Powell IJ, Souza JW, Pontes JE. 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. Epub 2004/03/26.
41. Cabrera C, Hirst C, Hayflinger C, Koo L. Comorbidity among Hormone Resistant Prostate Cancer Patients in the US. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010;19:S1-S347.
42. Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, Cabrera C, Parry D. PCN17 Castration-resistant prostate cancer (CRPC): A UK Epidemiology Study. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010;13(3):A26.
43. Heidenreich A. Diagnostik und Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2004;11(Sonderheft 6):15-9.
44. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88(12 Suppl):2989-94. Epub 2000/07/18.
45. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C, 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. Epub 2005/10/14.
46. *Klinisches Wörterbuch Pschyrembel®*. 261 ed: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2007. p. 1866.
47. Galasko C. Skeletal Metastases. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1986(210).
48. Hsiang-Hsuan M, Ya-Yu T, Hoffe S. Overview of Diagnosis and Management of Metastatic Disease to Bone. *Cancer Control*. 2012;19(2).
49. Hüntze S. Prognose nach operativer Therapie von Wirbelsäulenmetastasen. Eine retrospektive Analyse. Halle: Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2003.
50. Daniell H, Dunn S, Ferguson D, Lomas G, Niazi Z, Stratte T. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *The Journal of urology*. 2000;163.
51. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treatment Reviews*. 2001;27.
52. Robson M, Dawson N. How is androgen-dependent metastatic prostate cancer best treated? *Prostate Cancer*. 1996;10(3).
53. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *The Journal of urology*. 2000;164.
54. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *The Journal of urology*. 2003;169(1):164-9. Epub 2002/12/13.
55. Heidenreich A, Witjes W, Bjerklund-Johansen T, Patel A. Therapies Used in Prostate Cancer Patients by European Urologists: Data on Indication with a Focus on Expectations, Perceived Barriers and Guideline Compliance Related to the Use of Bisphosphonates. *Urologia Internationalis*. 2012;89.
56. Omlin A, Pezaro C, Mukherji D, Mulick Cassidy A, Sandhu S, Bianchini D, et al. Improved Survival in a Cohort of Trial Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Demonstrates the Need for Updated Prognostic Nomograms. *European Urology*. 2013;64.
57. Sozialeleistungen - Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus) [database on the Internet]. 2011. Available from:

https://http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/HaushalteMikrozensus/KrankenversicherungMikrozensus2130110119004.pdf?__blob=publicationFile.

58. IQWiG. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 160. 2013.
59. Harris V, Lloyd K, Forsey S, Rogers P, Roche M, Parker C. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. *Clinical Oncology*. 2011;23(10):706-8. Epub 2011/05/24.
60. Perloth D, Thompson S, Mozaffari E, Luna Y, Goldman D, Lakdawalla D. Treating people right: Who goes untreated with systemic therapy for metastatic prostate cancer (mPC)? 2012 Genitourinary Cancers Symposium: *J Clin Oncol*; 2012.
61. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm. 2010.
62. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten. 2012.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In den folgenden Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 werden Angaben zu den Kosten für Radium-223-dichlorid und den zweckmäßigen Vergleichstherapien – BSC und Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison – für die Behandlung des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen gemacht. Unter BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken soll.

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA sind neben den Jahrestherapiekosten für Radium-223-dichlorid auch die tatsächlich entstehenden Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien zu quantifizieren. Da BSC patientenindividuell bestimmt wird, ist die Quantifizierung der Kosten für Arzneimittel und darüberhinausgehende Therapien, die im Rahmen einer BSC angewendet werden, schwierig. Im Rahmen von BSC können beim CRPC sowohl medikamentöse- als auch nicht-medikamentöse Therapien eingesetzt werden. Im Folgenden wird die methodische Herangehensweise zur Berechnung der Kosten von BSC näher erläutert.

Um die Kosten der supportiven Therapien im Rahmen der BSC näherungsweise zu bestimmen, sind folgende Parameter zu berücksichtigen:

- **Identifikation** der Wirkstoffklassen und der am häufigsten verordneten Wirkstoffe bzw. der nicht-medikamentösen Therapien im Rahmen einer BSC,
- **Dauer der Anwendung** eines Arzneimittels bzw. einer nicht-medikamentösen Therapie,
- **Modus der Anwendung** eines Arzneimittels bzw. einer nicht-medikamentösen Therapie,
- **Anteil der Patienten**, die ein Arzneimittel bzw. eine nicht-medikamentöse Therapie erhalten.

In den folgenden Abschnitten erfolgt die Identifikation und Quantifizierung der medikamentösen- und nicht-medikamentösen Therapien unter BSC für beide Therapien getrennt. Die Jahrestherapiekosten beider Therapien werden daraufhin zusammengerechnet und so die Gesamtjahrestherapiekosten, die im Rahmen einer Therapie mit BSC zustande kommen, ermittelt.

Um den Verbrauch der medikamentösen supportiven Therapien zu konkretisieren, mussten zunächst die Wirkstoffklassen und die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe ermittelt werden, die üblicherweise im Rahmen einer Behandlung mit BSC eingesetzt werden. Analog dazu mussten für nicht-medikamentöse Therapien, die im Rahmen des BSC angewendeten Therapien identifiziert werden.

Als Ausgangspunkt hierfür wurde die Zulassungsstudie von Radium-223-dichlorid (ALSYMPCA) herangezogen. Die Studienmedikation bestand in einem Behandlungsarm aus Radium-223-dichlorid Dichlorid + BSC und im Vergleichsarm aus Placebo + BSC.

Für die medikamentösen supportiven Therapien wurden die in der ALSYMPCA Studie im Rahmen der Begleitmedikation eingesetzten Wirkstoffe auf ATC-Niveau 3 (z. B. M05B – Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation) in Wirkstoffklassen aggregiert. Für die weitere Kostenberechnung wurden die Wirkstoffklassen, die im Behandlungs- und/oder Kontrollarm mindestens einmal eingesetzt worden waren, eingeschlossen.

Daraufhin wurden die Wirkstoffklassen identifiziert, die tatsächlich im Rahmen einer BSC zur Behandlung des CRPC eingesetzt werden, d. h. es wurden die Wirkstoffklassen ausgeschlossen, die eindeutig anderen Grunderkrankungen zugeordnet werden können. Hierzu wurde interne Expertise in Kombination mit den jeweiligen Fachinformationen herangezogen. Das Ergebnis stellt eine Übersicht der in der Versorgungsroutine eingesetzten Wirkstoffklassen dar. Die eingeschlossenen Wirkstoffklassen werden zusammen mit dem Anteil der Patienten aus der ALSYMPCA-Studie, die ein Arzneimittel aus der entsprechenden Wirkstoffklasse verschrieben bekamen, in Tabelle 3-25 aufgelistet.

Tabelle 3-25: Wirkstoffe aus der Zulassungsstudie (ALSYMPCA), die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können¹

ATC-Code (Level 3)	Wirkstoffklasse	Placebo + BSC (N=307)		Ra-223 + BSC (N=614)		Total (N=921)	
		n	%	n	%	n	%
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	148	48,2	263	42,8	411	44,6
J02A	Antimykotika zur systemischen Anwendung	0	0	1	0,2	1	0,1
L01A	Alkylierende Mittel	5	1,6	8	1,3	13	1,4
L01B	Antimetabolite	1	0,3	1	0,2	2	0,2
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	27	8,8	36	5,9	63	6,8
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	4	1,3	8	1,3	12	1,3
L01X	Andere antineoplastische Mittel	15	4,9	31	5,0	46	5,0
L02A	Hormone und verwandte Mittel	259	84,4	505	82,2	764	83,0
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	70	22,6	87	14,2	157	17,0
L03A	Immunstimulanzien	0	0	1	0,2	1	0,1
L04A	Immunsuppressiva	0	0	1	0,2	1	0,1

¹ Der Verbrauch von Analgetika wurde in der ASYMPCA Studie nicht dokumentiert.

M05B	Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	132	43	262	42,7	394	42,8
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; BSC: Best-Supportive-Care; N: Anzahl; VO: Verordnung.							

Zur Bestimmung der nicht-medikamentösen Therapien unter BSC wurde analog zu den medikamentösen Therapien vorgegangen. Die eingeschlossenen therapeutischen Maßnahmen werden zusammen mit dem Anteil der Patienten aus der ALSYMPCA-Studie in folgender Tabelle 3-26 dargestellt.

Tabelle 3-26: Weitere therapeutische Maßnahmen aus der Zulassungsstudie (ALSYMPCA), die nicht eindeutig einer anderen Grunderkrankung zugeordnet werden können

	Placebo + BSC n=307		Ra-223 + BSC n=614		Gesamt n=921	
	n	%	n	%	n	%
EBRT	142	46,3%	229	37,3%	371	40,3%
EBRT: external beam radiation therapy						

Für die Ermittlung des durchschnittlichen Verbrauchs von BSC sind klinische Studien – durch ihre limitierte Übertragbarkeit auf die Gesamtpopulation – nur eingeschränkt geeignet. Der Verbrauch der einzelnen Therapien kann u. a. durch das Studienprotokoll oder den sogenannten *Hawthorne Effekt* induziert werden, was zu einer Verzerrung der Daten führen könnte. Aufgrund dieses möglichen Verzerrungspotenzials müssen die aus der Zulassungsstudie erhobenen qualitativen Daten durch Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag validiert und quantifiziert werden. Im Folgenden werden die im vorherigen Abschnitt aus der klinischen Studie ermittelten Daten zum Verbrauch von BSC durch eine Expertenbefragung validiert und quantifiziert.

In dieser Expertenbefragung wurden für die medikamentösen Therapien im Rahmen der BSC Daten zum Anteil der Patienten mit einer Verordnung in einer der eingeschlossenen Wirkstoffklassen, Daten zum Modus der Anwendung (kontinuierlich oder bei Bedarf) sowie Daten zu den drei am häufigsten verordneten Wirkstoffen in einer Wirkstoffklasse erhoben.

Analog wurden Daten zum prozentualen Anteil von Patienten, der Anwendungsdauer und Modus von EBRTs und Radionuklidtherapien ermittelt.

Darüber hinaus wurden die Fachexperten zu zusätzlich relevanten Behandlungen befragt, die in der Auflistung aus der ALSYMPCA-Studie nicht angeführt worden waren. Angaben hierzu wurden dann in die Betrachtung einbezogen, wenn mehr als drei Fachexperten dieselben zusätzlichen Behandlungen bei Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen nannten.

Die Expertenbefragung wurde mit sieben Fachexperten durchgeführt, die eine tiefgehende Expertise im Indikationsgebiet des CRPC mit Knochenmetastasen in Deutschland aufweisen, aktiv in der Versorgung von Patienten mit CRPC tätig sind und somit eine Einschätzung über den „Versorgungsalltag“ der Behandlung dieser Patienten geben können. Die Experten wurden hierbei getrennt und anonym befragt. Die Befragung der Experten erfolgte im Zeitraum von April bis Mai 2013. Die Fragen, zu denen die Experten Aussagen machen sollten, sind der folgenden Tabelle 3-27 zu entnehmen.

Tabelle 3-27: Expertenbefragung zu eingesetzten BSC-Maßnahmen bei CRPC mit Knochenmetastasen

Nummer	Frage	Mögliche Antwort
Zu Medikamenten im Rahmen des BSC		
1	Prozentualer Anteil der Patienten unter BSC mit einer VO in der jeweiligen Wirkstoffklasse, Abweichung von der ALSYMPCA-Studie	Ja oder Nein, falls Ja, eigene Einschätzung in %
2	Anwendung kontinuierlich (Dauermedikation)	Ja oder Nein (falls Nein, Anzahl VO pro Monat)
3	Die drei häufigsten verordneten Wirkstoffe/ Handelsnamen gemäß Arztextpertise	keine Einschränkung, Antwort im Freitext
Zu weiteren therapeutischen Maßnahmen des BSC: perkutane Bestrahlung (EBRT) und β-Strahlen emittierende Radionuklidtherapie¹		
4	Prozentualer Anteil der Patienten unter perkutaner Bestrahlung, Abweichung von der ALSYMPCA-Studie	Ja oder Nein, falls Ja, eigene Einschätzung in %
5	Anwendungsdauer	Eigene Einschätzung
6	Prozentualer Anteil der Patienten unter Behandlung mit β -Strahlen emittierenden Radionukliden (z. B. Samarium)	Eigene Einschätzung in %
7	Anwendungsdauer	Eigene Einschätzung
Zusätzliche Anmerkung: keine Einschränkung, Antwort im Freitext		
BSC: Best-Supportive-Care; EBRT: external beam radiation therapy VO: Verordnung. ¹ Laut Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV, das mit dem G-BA zur Bestimmung der ZVT am 04.03.2013 stattgefunden hat (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-070) (1) wurden externe Strahlentherapien oder Behandlungen mit anderen β -emittierenden Radionukliden wie Sr-89 (Metastron [®]) und Sm-153 (Quadramet [®]) als Bestandteil des BSC genannt (siehe Abschnitt 3.1). Daher wurden in der Expertenbefragung Daten über den Verbrauch von β -Strahlen emittierenden Radionukliden erhoben.		

Die in der Expertenbefragung erhobenen Angaben zur Anwendungsdauer (in Tagen pro Monat) und der Anteil der Patienten (in %), die einen Wirkstoff verordnet bekamen, wurden aus dem Fragebogen in einer Datenbank als Minimum und Maximum erfasst. Ein Mittelwert wurde aufgrund der geringen Fallzahl der Erhebung nicht berechnet.

Weiterhin wurde der von den Ärzten am häufigsten genannte Wirkstoff pro Wirkstoffklasse ermittelt, um diesen in die Kostenberechnung einzubeziehen. Wurden zwei oder drei

Wirkstoffe gleich häufig genannt, wurden alle genannten Wirkstoffe zunächst aufgelistet und in die Betrachtung einbezogen.

Im nächsten Schritt wurden für jede Wirkstoffklasse die Tagestherapiekosten aller Präparate des am häufigsten genannten Wirkstoffs miteinander verglichen. Das Präparat mit den günstigsten Tagestherapiekosten wurde für weitere Berechnungen herangezogen. Die Methode zur Berechnung der Tagestherapiekosten für jeden Wirkstoff wird in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 dargestellt.

Bezüglich perkutaner Bestrahlung und β -Strahlen emittierender Radionuklidtherapie (z. B. Samarium) im Rahmen von BSC wurden die Angaben zur Dauer der Behandlung und zum Anteil der behandelten Patienten ebenfalls als Minimum und Maximum erfasst.

Die Ergebnisse der Expertenbefragung zu Behandlungsdauer und -modus sowie zu Verbrauch und Kosten von BSC sind in den folgenden Abschnitten gemeinsam mit den Angaben zu der ZVT Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison und dem Wirkstoff Radium-223-dichlorid dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Radium-223-dichlorid	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale	In Zyklen (50 kBq pro Kilogramm Gewicht, in Abständen von 4 Wochen)	6 Zyklen	1

+ BSC	Metastasen	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Maximal 365 Tage
BSC	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Maximal 365 Tage
Docetaxel	Patienten mitkastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	In Zyklen (1 x 75 mg/m ² Körperoberfläche alle 3 Wochen,)	Maximal 17 Zyklen	1
+ Prednisolon bzw. Prednison		Kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	Kontinuierlich	Maximal 365 Tage
+ BSC		Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Kontinuierlich, intra- und interindividuell verschieden	Maximal 365 Tage

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Radium-223-dichlorid

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Radium-223-dichlorid im Indikationsgebiet CRPC mit Knochenmetastasen entsprechen den Dosisempfehlungen, die der Fachinformation von Radium-223-dichlorid zu entnehmen sind (1). Das Behandlungsschema für Xofigo umfasst eine Aktivität von 50 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4 wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei der Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurden nicht untersucht. Xofigo® ist zur intravenösen Anwendung. Es muss langsam injiziert werden (im Allgemeinen bis zu 1 Minute). Der intravenöse Zugang oder die Kanüle müssen vor und nach der Injektion von Xofigo® mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden (1).

Angaben zum Behandlungsmodus von BSC

BSC ist stets Bestandteil des ärztlichen Handelns in der Therapie des mCRPC in individueller Ausprägung und wird intraindividuell im Zeitverlauf dem Krankheitsprogress und Gesundheitszustand angepasst. Der Behandlungsmodus für BSC in seiner Gesamtheit ist somit kontinuierlich, auch wenn einzelne Wirkstoffklassen bzw. Bestrahlungstherapien nicht täglich eingesetzt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der medikamentösen Therapie unter BSC

Aus der ALSYMPCA-Studie wurden Wirkstoffklassen auf ATC-Level 3 aggregiert, die als BSC während der Studie verabreicht worden sind (vgl. Informationsbeschaffung Abschnitt 3.3.7). Die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Wirkstoffklassen, die bei BSC Anwendung finden, wurde in der Befragung der Experten erhoben (siehe Frage 2 und 3 in Tabelle 3-27). Die Befragungsergebnisse bezüglich des Behandlungsmodus und der daraus resultierenden Anwendungshäufigkeit der untersuchten Wirkstoffklassen sind in der Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29: Anwendungshäufigkeit der Wirkstoffklasse unter BSC im Rahmen der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen gemäß Expertenbefragung¹

ATC- Code	Wirkstoffklasse	Einnahme Tage/Monat	
		(Minimum) ¹	(Maximum) ¹
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	30	30
J02A	Antimykotika zur systemischen Anwendung ²	entfällt	entfällt
L01A	Alkylierende Mittel ³	30	30
L01B	Antimetabolite ⁴	entfällt	entfällt
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	1,5	30
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	1,5	30
L01X	Andere antineoplastische Mittel	2	30
L02A	Hormone und verwandte Mittel	30	30
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	0,3	30
L03A	Immunstimulanzien ⁴	entfällt	entfällt
L04A	Immunsuppressiva ⁴	entfällt	entfällt
M05B	Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	0	30

¹ Wird für eine Wirkstoffklasse „Dauerbehandlung“ angegeben, wird angenommen, dass die Behandlung 30 Tage im Monat beträgt.

² Mehr als vier Experten gaben an, dass keine Arzneimittel in der Wirkstoffklasse J02A verschrieben werden. Daher sind die Therapiekosten dieser Wirkstoffklasse unter BSC nicht quantifizierbar.

³ Zur Anwendungshäufigkeit dieser Wirkstoffklasse machten die Experten keine Angaben. Daher wurden klinische Studien mit Cyclophosphamid in CRPC zur Ermittlung des Behandlungsmodus herangezogen (30 Tage pro Monat) (2-10).

⁴ Von sieben Fachexperten gaben vier oder mehr an, dass sie diese Wirkstoffe nicht verschreiben.

¹ Der Verbrauch von Analgetika wurde in der ASYMPCA Studie nicht dokumentiert und wird deshalb in dieser Tabelle nicht aufgeführt

Angaben zum Behandlungsmodus von nicht-medikamentösen Therapien unter BSC (perkutane Bestrahlung und β -Strahlen emittierende Radionuklidtherapien)

Die Anwendungshäufigkeit der perkutanen Bestrahlung (EBRT) und β -Strahlen emittierender Radionuklidtherapie, die bei BSC Anwendung finden, wurde in der Befragung der Experten erhoben (siehe Frage 4 bis 7 in Tabelle 3-27).

Sieben von sieben befragten Fachexperten gaben die Anwendungsdauer für eine perkutane Bestrahlung bei Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen mit einer Spannweite von acht Bestrahlungen pro Jahr bis sechs Behandlungswochen pro Jahr an. Bezüglich Behandlungswochen wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen in der palliativen Versorgung mit fünf perkutanen Bestrahlungen pro Woche behandelt werden (11). Daraus ergibt sich eine Spanne von 8 bis 30 Bestrahlungen pro Jahr für die Anwendungsdauer von perkutaner Bestrahlung.

Sechs von sieben Fachexperten gaben ein bis zwei Behandlungszyklen pro Jahr als Anwendungsdauer einer β -Strahlen emittierender Radionuklidtherapie an.

Angaben zum Behandlungsmodus von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison

Der Behandlungsmodus von Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison wurde den entsprechenden Fachinformationen entnommen (12-14).

Im Behandlungsschema von Docetaxel als lebensverlängernde Maßnahme, wird Docetaxel alle drei Wochen (21 Tage Zyklus) verabreicht. Zusätzlich wird der Patient täglich mit 2 x 5mg Prednisolon bzw. Prednison behandelt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 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 3-28). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-30: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Radium-223-dichlorid	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	6 ¹
+ BSC		Maximal 365
BSC	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	Maximal 365

Docetaxel	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	Maximal 17 ²
+ Prednisolon bzw. Prednison		Maximal 365
+ BSC		Maximal 365
¹ Laut Fachinformation umfasst das Behandlungsschema 6 Injektionen, die in 4-wöchigem Abstand injiziert werden. ² Die Wirksamkeit und Sicherheit von Docetaxel wurde in klinischen Studien für eine Behandlungsdauer von maximal 10 Behandlungszyklen ermittelt. Da jedoch in der Fachinformation von Docetaxel keine explizite Einschränkung der Anzahl der Zyklen gemacht wird, ist es theoretisch möglich, dass Docetaxel jährlich in maximal 17 Zyklen zu je 21 Tagen verabreicht werden kann.		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) 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 3-31: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Radium-223-dichlorid	25 MBq (6 Injektionseinheiten zu je 6 MBq) ¹
Best Supportive Care	Intra- und interindividuell verschieden
Docetaxel	2.720 mg (17 Packungen zu je 160 mg (8 ml) Infusionslösungskonzentrat) ²
Prednisolon bzw. Prednison	3.650 mg
¹ Eine Injektionseinheit enthält 6 ml Infusionslösung mit 6,0 MBq Radium-223-dichlorid und ist zur einmaligen Applikation an einem Patienten bestimmt. ² Unter der Annahme, dass ein Infusionslösungskonzentrat (160 mg) einmalig für einen Patient verwendet wird und der Rest verworfen wird	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 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).

Angaben zum Behandlungsverbrauch von Radium-223-dichlorid

In der von der World Health Organization (WHO) herausgegebenen ATC Klassifikation mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) sowie im ATC-Index vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) ist für Radium-223-dichlorid keine DDD angegeben.

Laut Fachinformation für Radium-223-dichlorid liegt die empfohlene Dosierung bei 6 Injektionen á 50 kBq pro Kilogramm Körpergewicht im Abstand von vier Wochen (1). Wenn von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 83 kg für Männer in Deutschland ausgegangen wird (15), entspricht dies einem Verbrauch von ca. 4 MBq pro Patient und Behandlung und einem Jahresverbrauch pro Patient von 25 MBq. Eine Injektionseinheit enthält 6 ml Infusionslösung mit 6,0 MBq Radium-223-dichlorid. Da jede Injektionseinheit zur einmaligen Applikation an einem Patienten bestimmt ist, ergibt sich pro Patient ein Verbrauch von bis zu sechs Injektionseinheiten im Jahr.

Angaben zum Behandlungsverbrauch von medikamentösen Therapien von BSC

Ermittlung des Patientenanteils in BSC Therapie, die Präparate aus den jeweiligen Wirkstoffklassen erhalten

Zur Ermittlung des Jahresdurchschnittsverbrauchs von BSC wurde – basierend auf der Expertenbefragung – das Minimum und das Maximum des prozentualen Anteils der Patienten herangezogen (vgl. Tabelle 3-27), die die einzelnen Wirkstoffklassen in der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen erhalten. Die Wirkstoffklassen, die für eine BSC Therapie in Frage kommen, werden je nach Patient individuell und damit in unterschiedlichen Häufigkeiten verschrieben.

Aus den Fragen 2 und 3 der Expertenbefragung wurden die minimalen und maximalen Anteile an Patienten, die im klinischen Alltag Medikamente aus den einzelnen Wirkstoffklassen im Rahmen einer BSC erhalten, ermittelt. Die Experten mussten dazu auch angeben, ob sie mit den Angaben aus der ALSYMPCA Studie übereinstimmten. In manchen Fällen wurden die Angaben in der ALSYMPCA Studie von den Experten als Minimum oder als Maximum übernommen (bspw. pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel und Antimykotika zur systemischen Anwendung). Die Ergebnisse werden in Tabelle 3-32 zusammen mit den Angaben in der ALSYMPCA Studie dargestellt.

Tabelle 3-32: Anteil der Patienten unter medikamentöser BSC Behandlung in der ALSYMPCA-Studie und in der Expertenbefragung

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten unter BSC mit VO in der jeweiligen Wirkstoffklasse - ALSYMPCA Studie (%)	Anteil der Patienten unter BSC mit VO in der jeweiligen Wirkstoffklasse in der Expertenbefragung (%)*	
			Minimum	Maximum
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	44,6	10	100
J02A	Antimykotika zur systemischen Anwendung	0,1	nicht auswertbar ¹	

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

L01A	Alkylierende Mittel	1,4	0	1,4
L01B	Antimetaboliten	0,2	nicht auswertbar ²	
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	6,8	6,8	100
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	1,3	0	15,0
L01X	Andere antineoplastische Mittel	5,0	1,4	30
L02A	Hormone und verwandte Mittel	83,0	60	100
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	17,0	17	100
L03A	Immunstimulanzien	0,1	nicht auswertbar ²	
L04A	Immunsuppressiva	0,1	nicht auswertbar ²	
M05B	Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	42,8	42,8	95
N02	Analgetika ³	k. A.	50	100

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; BSC: Best-Supportive-Care, VO: Verordnung

*Die Experten konnten entweder dem Anteil der behandelten Patienten in der ALSYMPCA-Studie zustimmen oder alternativ ihre eigene Schätzung angeben.

¹ Mehr als vier Experten gaben an, dass keine Arzneimittel in der Wirkstoffklasse J02A verschrieben werden. Daher sind die Therapiekosten dieser Wirkstoffklasse unter BSC nicht quantifizierbar.

² Nicht auswertbar, von sieben Fachexperten gaben vier oder mehr an, dass sie diese Wirkstoffe nicht verschreiben.

³ Sechs von sieben Fachexperten haben Analgetika als zusätzliche Therapie unter BSC genannt.

Ermittlung des am häufigsten verschriebenen Wirkstoffs in einer Wirkstoffklasse

Zur Kostenermittlung werden Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen innerhalb der Wirkstoffklassen benötigt. Um die Kostenermittlung praktikabel zu halten, wurde in der Expertenbefragung aus den Wirkstoffklassen das am häufigsten verschriebene Präparat abgefragt (Frage 4 Tabelle 3-27). Die folgende Tabelle stellt die in der Befragung am häufigsten genannten Wirkstoffe dar.

Tabelle 3-33: Die in der Befragung am häufigsten genannten Wirkstoffe

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Am häufigsten genannter Wirkstoff	Anzahl der Fachexperten, die den Wirkstoff benannt haben (max. 7)
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	Prednison	7 von 7
J02A	Antimykotika zur systemischen Anwendung	wird nicht verschrieben ¹	2 von 7
L01A	Alkylierende Mittel	Cyclophosphamid	4 von 7
L01B	Antimetaboliten	wird nicht verschrieben	5 von 7
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	Docetaxel	6 von 7

L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	Mitoxantron	5 von 7
L01X	Andere antineoplastische Mittel	Estramustin	4 von 7
L02A	Hormone und verwandte Mittel	LHRH ²	7 von 7
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	Bicalutamid	5 von 7
L03A	Immunstimulanzien	wird nicht verschrieben	7 von 7
L04A	Immunsuppressiva	wird nicht verschrieben	7 von 7
M05 B	Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	Zoledronsäure	7 von 7
N02	Analgetika ³	Metamizol	6 von 7

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem, LHRH: Luteinhormone-Releasing Hormon

¹ Mehr als vier Experten gaben an, dass keine Arzneimittel in der Wirkstoffklasse J02A verschrieben werden.

² Bei der Wirkstoffklasse L02A wurde der Wirkstoff "LHRH" von der Mehrheit der Experten genannt. Da kein eindeutiger Wirkstoff darunter identifiziert werden konnte, wurden bei der Bestimmung des Leitpräparats alle Wirkstoffe unter der Gruppe "Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga" (ATC: L02AE) berücksichtigt. Gynäkologische Präparate wurden dabei ausgeschlossen.

³ Sechs von sieben Fachexperten haben Analgetika als zusätzliche Therapie unter BSC genannt.

Ermittlung der Tagesdosis pro Wirkstoff

Die laut Indikation empfohlene Tagesdosis für jede Darreichungsform wurde aus den Fachinformationen des identifizierten Wirkstoffs bzw. der identifizierten Wirkstoffe entnommen. In den Fachinformationen sind für die aufgelisteten Präparate teilweise Dosierungsanweisungen mit fixen Dosen angegeben, teilweise umfassen die Dosierungsanweisungen eine Spannweite mit Angabe einer maximalen Dosis. In letzterem Fall wurde zwecks Vereinfachung der Kostenquantifizierung grundsätzlich die Angabe der maximalen Dosierung herangezogen. Diese Vorgehensweise könnte zur Überschätzung der gesamten Kosten führen, was jedoch im nächsten Schritt durch die Verwendung der günstigsten Verpackungsgröße (minimale Kosten) ausgeglichen wird. Angaben zu Dosierungen bei besonderen Patientenkollektiven (wie z. B. ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) wurden nicht berücksichtigt.

Die folgende Tabelle stellt die aus den Fachinformationen ermittelten Tagesdosen für die am häufigsten genannten Wirkstoffe dar.

Tabelle 3-34: Tagesdosis gemäß den Fachinformationen der Präparate

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Darreichungsform	Tagesdosis	Quelle
H07A	Prednison	Tabletten	100 mg (Obergrenze der empfohlenen hohen Dosierung)	(16)
H07A	Prednison	Retard-Tabletten	entfällt, da für rheumatoide Arthritis indiziert	(17)

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

H07A	Prednison	Suppositorien	entfällt, da nur für Kinder verschreibbar	(18)
L01A	Cyclophosphamid ¹	Überzogene Tabletten	203 mg (100 mg/m ² täglich ²)	(19)
L01C	Docetaxel	Infusionslösungs-konzentrat	8 mg ³	(14)
L01D	Mitoxantron	Infusionslösungs-konzentrat, Injektions-lösung	1 mg (12 mg/m ² alle 21 Tage ²)	(20)
L01X	Estramustin	Kapsel	840 mg	(21)
L01X	Estramustin	Hartkapsel	840 mg	(22)
L01X	Estramustin	Trockene Substanz mit Lösungsmittel	450 mg (max.)	(22)
L02A	Buserelin acetat	Depot-Implantat	0,105 mg (6,3 mg für zwei Monate oder 9,45 mg für drei Monate)	(23, 24)
L02A	Buserelin acetat	Injektionslösung	1,5 mg	(25)
L02A	Buserelin acetat	Lösung	1,2 mg	(25)
L02A	Goserelin acetat	Depot-Implantat	0,12 mg (3,6 mg für einen Monat bzw. 28 Tagen, 10,8 mg für 3 Monate bzw. 12 Wochen)	(26, 27)
L02A	Histrelin acetat	Depot-Implantat	0,14 mg (50 mg für 12 Monaten)	(28)
L02A	Leuprorelin acetat	Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel	0,125 mg (3,75 mg für einen Monat, 11,25 mg für drei Monate)	(29, 30)
L02A	Triptorelin embonat	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension	0,125 mg (3,75 mg für einen Monat, 11,25 mg für drei Monate)	(31, 32)
L02A	Triptorelin-x-acetat	Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension	0,125 mg (3,75 mg für einen Monat)	(33)
L02B	Bicalutamid	Filmtabletten	150 mg	(34)
M05B	Zoledronsäure	Infusionslösung	0,19 mg pro Tag (4 mg in Abständen von 3 Wochen ³)	(35)
N02	Metamizol	Tropfen	3.000 mg	(36)
N02	Metamizol	Tabletten, Brausetabletten, Filmtabletten und Suppositorien	4.000 mg	(37-39) (40)
N02	Metamizol	Infusionslösung	4.000 mg	(41)

¹Zur Tagesdosis dieser Wirkstoffklasse machten die Experten machten keine Angaben. Daher wurden klinische Studien mit Cyclophosphamid in CRPC zur Ermittlung des Behandlungsmodus herangezogen (30 Tage pro Monat, 100 mg täglich (2-10).

²Annahme: Durchschnittsgewicht und -größe von deutschen Männern sind 83 kg und 178 cm, das entspricht 2,03 m² (15).

³Docetaxel wird folgendermaßen dosiert: (a) Docetaxel 75mg/m² alle 3 Wochen über 13 Zyklen → 75 mg/m² x 2,03 m² /21 Tage → 7,25 mg/Tag (14).

⁴Zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen wird eine Dosis 4mg Zoledronsäure in Abständen von 3-4 Wochen empfohlen (35).

Angaben zum Behandlungsverbrauch von nicht-medikamentösen Therapien unter BSC (perkutane Bestrahlung und β -Strahlen emittierende Radionuklidtherapie)

Der Behandlungsverbrauch der perkutanen Bestrahlung (EBRT) und β -Strahlen emittierender Radionuklidtherapien, die bei BSC Anwendung finden, wurde in der Befragung der Experten erhoben (siehe Frage 4 und 6, Tabelle 3-27). Die Befragungsergebnisse zum Behandlungsverbrauch dieser Therapien unter BSC sind in Tabelle 3-35 dargestellt.

Tabelle 3-35: Behandlungsverbrauch der perkutanen Bestrahlung und β -Strahlen emittierender Radionuklidtherapie unter BSC

Behandlung	Anteil der Patienten unter der jeweiligen Behandlung - ALSYMPCA Studie (%)	Anteil der Patienten unter der jeweiligen Behandlung in der Expertenbefragung (%) ¹	
		Minimum	Maximum
Perkutane Bestrahlung (EBRT)	40,3	5	50
β -Strahlen emittierende Radionuklide	keine Angabe ²	0	10

EBRT: External Beam Radiotherapy

¹ Die Experten konnten entweder dem Anteil der behandelten Patienten in der ALSYMPCA-Studie (falls vorhanden) zustimmen oder alternativ ihre eigene Schätzung angeben.

² In der ALSYMPCA-Studie wurden Radionuklidbehandlungen als Ausschlusskriterium definiert. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA nach §8 AM-NutzenV zur Bestimmung der ZVT am 04.03.2013 (Beratungsanforderung 2012-B-070) (1) wurden jedoch β -Strahlen emittierende Radionuklide als Bestandteil des BSC genannt (siehe Abschnitt 3.1).

In der Befragung gaben sieben von sieben befragten Fachexperten an, dass Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen mit perkutaner Bestrahlung behandelt werden. Der Anteil der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen, die eine perkutane Bestrahlung erhalten, entspricht einer Spannweite von 5 bis 50%. Bezüglich der Behandlung mit β -Strahlen emittierenden Radionukliden, gaben sechs von sieben Fachexperten an, dass 0 bis 10% der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen mit β -Strahlen emittierenden Radionukliden behandelt werden.

Angaben zum Behandlungsverbrauch von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon

Der Behandlungsverbrauch von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison wurde der Fachinformation von Docetaxel entnommen (14).

Docetaxel wird alle drei Wochen mit einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Prednisolon bzw. Prednison wird in einer täglichen Dosierung von 10 mg (2 x 5 mg) zusätzlich zu einer Therapie mit Docetaxel als Dauermedikation verschrieben.

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

Geben Sie in Tabelle 3-36 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-36: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Radium-223-dichlorid ¹	Radium-223-dichlorid (6 ml Infusionslösung mit 6,0 MBq) 6.531,91 Euro ² pro Monat und Behandlungszyklus	6.531,91 Euro ² pro Monat und Behandlungszyklus
Best Supportive Care	114,12 – 3.259,73 Euro pro Monat	99,81 – 2.839,51 Euro pro Monat
Docetaxel + Prednisolon bzw. Prednison + BSC	2.206,62 Euro pro Monat	mind. 1.926,71 Euro pro Monat ³

¹ Für Radium-223-dichlorid wird der HAP+Mwst. angegeben, da nach § 47 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), der sich auf den Vertriebsweg bezieht, dürfen radioaktive Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmer nur an Krankenhäuser bzw. Ärzte abgegeben werden, da deren Abgabe den Apotheken vorbehalten ist.

² Monatstherapiekosten für die ersten 6 Monate. Radium-223-dichlorid darf laut Fachinformation nur für 6 Behandlungszyklen verabreicht werden.

³ Da Docetaxel in 21-tägigen Zyklen verabreicht wird, stellt dieser Wert von 1.926,71 Euro im Monat die „artifizielle“ Monatstherapiekosten dar. Diese Kosten wurden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten von 17 Zyklen durch 12 Monate geteilt wurden.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-36 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Radium-223-dichlorid

Die Berechnung für die Angaben gemäß Arzneimittelpreisverordnung erfolgt basierend auf dem Herstellerabgabepreis und ist in der folgenden Tabelle detailliert dargestellt.

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden

Tabelle 3-37: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Radium-223-dichlorid pro Infusionseinheit

		Radium-223-dichlorid
	Herstellerabgabepreis (HAP)	5.489,00 Euro
+	Mehrwertsteuer (Mwst) (19%)	1.042,91 Euro
=	Arzneimittelkosten je Infusionseinheit GKV-Perspektive = HAP + Mwst.	6.531,91 Euro
HAP: Herstellerabgabepreis, Mwst: Mehrwertsteuer		

Nach § 47 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), der sich auf den Vertriebsweg bezieht, dürfen radioaktive Arzneimittel vom pharmazeutischen Unternehmer nur an Krankenhäuser bzw. Ärzte direkt abgegeben werden. Daher ergeben sich für Radium-223-dichlorid die Kosten pro Infusionseinheit aus dem HAP und der entsprechenden Mehrwertsteuer.

Diese Monatstherapiekosten entstehen für Radium-223-dichlorid für 6 Monate, da laut Fachinformation das Behandlungsschema von Xofigo eine Aktivität von 50 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4 wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden, umfasst.

Kosten BSC

Monatstherapiekosten bei medikamentösen Maßnahmen unter BSC

Für die Berechnung der Monatstherapiekosten wurde(n) das (die) Leitpräparat(e) für jede einzelne Wirkstoffklasse bestimmt. Die Vorgehensweise wird im Folgenden dargestellt.

Für jeden in der Befragung am häufigsten genannten Wirkstoff einer Wirkstoffklasse wurden die auf dem Markt erhältlichen verschreibungspflichtigen Präparate anhand der Lauer-Taxe-Datenbank erfasst und unter Berücksichtigung der Tagestherapiekosten das günstigste Präparat identifiziert. Zur Berechnung der Tagestherapiekosten wurde die zugehörige Darreichungsform, die Packungsgröße, die empfohlene Tagesdosis, der Festbetrag bzw. der Apothekenverkaufspreis der jeweiligen Präparate herangezogen.

Diese Leitpräparate werden mit Apothekenverkaufspreis bzw. unter Angabe eines bestehenden Festbetrags und unter Berücksichtigung von gesetzlichen Rabatten in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3-38: Leitpräparate und Apothekenverkaufspreise, beziehungsweise Festbeträge

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Leitpräparat und -packungsgröße ¹	Festbetrag bzw. Apothekenabgabepreis aus der Lauer-Taxe-Datenbank (FB bzw. AVP) ² in EUR (Festbetragsstufe (FS))	Festbetrag bzw. Apothekenabgabepreis (AVP) aus der Lauer-Taxe-Datenbank nach Abzug der Rabatte nach SGB V §130, §130a (FB bzw. AVP) ³ in EUR (Festbetragsstufe (FS))
H02A	Corticosteroide zur systemischen	Predni Tablinen® 20 mg Tabletten, 100 Stück (N3)	28,95 Euro (FS 1)	25,79 Euro (FS 1)

	Anwendung, rein			
L01A	Alkylierende Mittel	Endoxan® 50 mg überzogene Tabletten, 100 Stück (N3)	49,46 Euro (FS 1)	47,66 Euro (FS 1)
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	Docetaxel Accord® 160 mg/8 ml Infusionslsg.-Konzentrat, 10 ml (N1)	1554,98 Euro	1357,68 Euro
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	Mitoxantron NC® 2 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat, 10 ml (N1)	235,24 Euro	205,06 Euro
L01X	Andere antineoplastische Mittel	Estracept® 280 mg Hartkapseln, 100 Stück (N3)	314,33 Euro (FS 1)	288,68 Euro (FS 1)
L02A ⁴	Hormone und verwandte Mittel	Vantas® 50 mg Implantat, 1 Stück (N3)	1557,42 Euro	1359,80 Euro
L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	Casodex® 50 mg Filmtabletten, 90 Stück (N3)	175,08 Euro (FS 1)	111,26 Euro (FS 1)
M05B	Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	Zoledronsäure beta® 4 mg/5ml Infusionslsg.-Konzentrat, 4 Stück (N2)	769,45 Euro	731,66 Euro
N02	Analgetika	Novalgin® 500 mg/ml Tropfen, 100 ml (N3)	16,53 Euro (FS 1)	14,02 Euro (FS 1)

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; AVP: Apothekenabgabepreis; BSC: BSC; FB: Festbetrag; VO: Verordnung.

¹ Präparate mit den günstigsten Tagestherapiekosten, die – sofern vorhanden – auf Basis des Festbetrages bzw. des Apothekenabgabepreises kalkuliert wurden.

² Quelle: Lauer-Taxe-Datenbank (Stichtag: 01.09.2013) (42).

³ Gesetzliche Rabatte bei Leitpräparaten mit Festbetrag: Herstellerrabatt und Apothekenrabatt (1,80 Euro); gesetzliche Rabatte bei Leitpräparaten ohne Festbetrag Herstellerrabatt und Apothekenrabatt (1,80 Euro). Die Herstellerrabatte, die für die Berechnung verwendet werden, sind aus der Lauer-Taxe-Datenbank zu entnehmen.

⁴ Bei der Wirkstoffklasse L02A wurde der Wirkstoff "LHRH" von der Mehrheit der Experten genannt. Da kein Wirkstoff darunter identifiziert werden konnte, wurden bei der Bestimmung des Leitpräparats alle Wirkstoffe unter der Gruppe "Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga" (ATC: L02AE) berücksichtigt. Gynäkologische Präparate wurden dabei ausgeschlossen.

Die minimalen und maximalen Monatstherapiekosten jeder einzelnen Wirkstoffklasse werden unter Verwendung der Tagestherapiekosten, der Anwendungsdauer in Tagen pro Monat des zugehörigen Leitpräparates und dem aus der Befragung resultierten Anteil an Patienten, die eine Behandlung in der jeweiligen Wirkstoffklasse bekommen (siehe Tabelle 3-32), berechnet.

Im folgenden Infokasten wird der Rechenweg beispielhaft für die Wirkstoffklasse „Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation“ (ATC-Code M05B) erläutert

Infokasten: Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse M05B „Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation“

Aus der Expertenbefragung ergibt sich für den Anteil der Patienten, die mit Medikamenten in der Wirkstoffklasse M05B im Rahmen von BSC behandelt wurden, eine Spannweite. Diese Spannweite beträgt 42,8% bis 95% und ist aus Tabelle 3-32 zu entnehmen. Ebenfalls ergeben sich eine minimale und maximale Anzahl an Tagen pro Monat, an denen die Patienten mit Mitteln der Wirkstoffklasse M05B behandelt wurden. Diese sind in Tabelle 3-33 berichtet und belaufen sich auf 0 bis 30 Tage im Monat.

Der am häufigsten genannte Wirkstoff dieser Wirkstoffklasse ist Zoledronsäure. Die Tagestherapiekosten der Leitpräparate der Wirkstoffklasse M05B, also Zoledronsäure beta® 4 mg/5 ml Infusionslösungskonzentrat wurden anhand ihrer Tagesdosis und Festbeträge ermittelt, welche aus Tabelle 3-34 und Tabelle 3-38 zu entnehmen sind. Eine Packung Zoledronsäure beta® 4 mg/5 ml enthält vier Produkteinheiten, mit jeweils 4 mg Wirkstoff. Für diese Packung ist kein Festbetrag geregelt. Der Apothekenabgabepreis beträgt 731,66 Euro nach Abzug der gesetzlichen Apothekenrabatte. Die bei der Berechnung berücksichtigten Faktoren werden in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

Berücksichtigte Faktoren	Werte ¹	Quelle
Patientenanteil aller mit BSC behandelten Patienten, die Antiphlogistika und Antirheumatika erhalten:	Min. 42,8% Max. 95%	Tabelle 3-32
Anzahl der Behandlungstage/Monat	Min. 0 Max. 30 Tage	Tabelle 3-29
Am häufigsten verschriebener Wirkstoff dieser Wirkstoffklasse	Zoledronsäure	Tabelle 3-33
Leitpräparate mit Packungsgröße	Zoledronsäure beta® 4 mg/5 ml	Tabelle 3-38
Tagesdosis	4 mg alle 3 Wochen gemäß Fachinformation, entspricht 0,19 mg pro Tag	Tabelle 3-34
Apothekenverkaufspreis (AVP)	769,45 Euro	Tabelle 3-38
AVP nach Abzug des Apothekenrabattes	731,66 Euro	Tabelle 3-38
Festbetrag	in diesem Beispiel nicht relevant	

Die Monatstherapiekosten der Wirkstoffklasse M05B nach Abzug der gesetzlichen Rabatte werden wie folgt berechnet.

Als Erstes werden Kosten pro mg Wirkstoff Zoledronsäure berechnet, indem der AVP pro Packung durch die gesamte in der Packung enthaltene Wirkstoffmenge in mg geteilt wird: 731,66 Euro/(4 Produkteinheiten x 4 mg/Produkteinheit = 45,73 Euro pro mg). Die Tagestherapiekosten lassen sich berechnen, indem die Kosten pro mg Wirkstoff mit der Tagesdosis multipliziert werden: 45,73 Euro pro mg¹ x 0,19 mg pro Tag¹. Die Tagestherapiekosten betragen 8,71 Euro¹ pro Tag.

Werden die Tagestherapiekosten der Wirkstoffklasse „Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation“ mit dem maximalen Anteil der Patienten unter Behandlung und der maximalen Anzahl der Behandlungstage im Monat multipliziert, so ergeben sich die maximalen Monatstherapiekosten dieser Wirkstoffklasse: 8,71 Euro pro Tag x 95% der Patienten x 30 Tage = 248,24 Euro pro Monat

Die minimalen Monatstherapiekosten der Wirkstoffklasse „Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation“ werden analog berechnet. Da der minimale Anteil der Patienten unter Behandlung 42,8% und der minimale Anzahl der Behandlungstage 0 Tage betragen, ergeben sich die Monatstherapiekosten von

0 Euro.
Analog werden die Monatstherapiekosten ohne Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte ermittelt.
¹ Gerundete Werte. Die Ergebnisse einzelner Rechenschritte der Therapiekosten könnten aufgrund der Rundungen mit den Endergebnissen der Tagestherapiekosten nicht übereinstimmen.

Abbildung 3-5: Infokasten zur Berechnung der Monatstherapiekosten beispielhaft für die Wirkstoffklasse M05B „Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation“

Die Monatstherapiekosten der medikamentösen Maßnahmen unter BSC lassen sich aus der Summe der Monatstherapiekosten aller Wirkstoffklassen berechnen. Tabelle 3-39 gibt einen Überblick über die Monatstherapiekosten der einzelnen Wirkstoffklassen sowie über die Gesamtkosten der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient und Monat.

Tabelle 3-39: Quantifizierung der Monatstherapiekosten pro Wirkstoffklasse in der medikamentösen Therapie unter BSC pro Patient nach Abzug der Rabatte nach SGB V §130, §130a¹

ATC-Code	Wirkstoffklasse	Anteil der Patienten unter BSC mit VO in der jeweiligen Wirkstoffklasse in % Minimum – Maximum ¹	Häufigkeit der VO in Tagen pro Monat Minimum – Maximum ²	Tagestherapiekosten in Euro, pro Monat und Patient nach Abzug Rabatte SGB V §130, §130a (Kosten GKV) ³	Monatskosten in Euro, pro Monat und Patient nach Abzug der Rabatte nach SGB V §130, §130a (Kosten GKV)	
					Minimum ⁴	Maximum ⁵
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	10 - 100	30 - 30	3,22 Euro	9,66 Euro	96,60 Euro
L01A	Alkylierende Mittel	0 - 1,4	30 - 30	1,93 Euro	0,00 Euro	0,82 Euro
L01C	Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	6,8 - 100	1,5 - 30	67,88 Euro	6,96 Euro	2.036,40 Euro
L01D	Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	0 - 15	1,5 - 30	11,72 Euro	0,00 Euro	52,74 Euro
L01X	Andere antineoplastische Mittel	1,4 - 30	2 - 30	8,66 Euro	0,24 Euro	77,94 Euro
L02A	Hormone und verwandte Mittel	60 - 100	30 - 30	3,73 Euro	67,14 Euro	111,90 Euro

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden

L02B	Hormonantagonisten und verwandte Mittel	17 - 100	0,25 - 30	3,71 Euro	0,16 Euro	111,30 Euro
M05 B	Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation	42,8 - 95	0 - 30	8,71 Euro	0,00 Euro	248,24 Euro
N02	Analgetika	50 - 100	30 - 30	0,84 Euro	12,60 Euro	25,20 Euro
Gesamtkosten pro Monat					96,76 Euro	2.761,14 Euro
<p>ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; BSC: Best-Supportive-Care; VO: Verordnung.</p> <p>¹ Nach Angaben der Fachexperten aus der Befragung</p> <p>² Nach Angaben der Fachexperten aus der Befragung</p> <p>³ Unter Berücksichtigung der Tagesdosis, die von der Darreichungsform abhängt und in der Fachinformation zu finden ist, und des Festbetrages, wenn vorhanden, bzw. des Preises lassen sich die Tagestherapiekosten berechnen. Tagestherapiekosten = Packungsfestbetrag bzw. Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlicher Rabatte / (Menge an Darreichungsform (z. B. Tabletten) x Untermenge (z. B. mg)) x Tagesdosis.</p> <p>⁴ Die minimalen Monatstherapiekosten lassen sich aus den Tagestherapiekosten, der minimalen Anwendungshäufigkeit und der Angabe zum minimalen Anteil der Patienten unter Behandlung berechnen. Minimale Monatstherapiekosten = minimale Anzahl der Anwendungstage im Monat x minimalem Anteil der Patienten unter Behandlung x Tagestherapiekosten.</p> <p>⁵ Die maximalen Monatstherapiekosten lassen sich aus den Tagestherapiekosten, der maximalen Anwendungshäufigkeit und der Angabe zum maximalen Anteil der Patienten unter Behandlung berechnen. Maximale Monatstherapiekosten = maximale Anzahl der Anwendungstage im Monat x maximalem Anteil der Patienten unter Behandlung x Tagestherapiekosten.</p>						

Die Monatstherapiekosten der medikamentösen Maßnahmen unter BSC ohne Berücksichtigung von gesetzlichen Rabatten werden analog berechnet. Die Berechnung wird im Weiteren nicht in Details ausgeführt. Die Ergebnisse werden in folgender Tabelle 3-40 aufgeführt.

Tabelle 3-40: Zusammenfassung Monatstherapiekosten der medikamentösen Maßnahmen unter BSC

Maßnahme	Monatstherapiekosten in Euro pro Patient		Monatstherapiekosten in Euro pro Patient nach Abzug Rabatte nach SGB V §130, §130a (Kosten GKV)	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Medikamentöse Behandlung unter BSC inkl. Analgetika	111,07 Euro	3.181,36 Euro	96,76 Euro	2.761,14 Euro

Monatstherapiekosten von nicht-medikamentösen Therapien unter BSC (perkutane Bestrahlung und β -Strahlen emittierende Radionuklide)

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie sind auch nicht-medikamentöse Behandlungen im Rahmen des BSC zu beachten.

Die Therapiekosten von perkutaner Bestrahlung und β -Strahlen emittierenden Radionukliden werden anhand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM)-Katalogs 2013 ermittelt. Im Folgenden wird die Kostenberechnung von perkutaner Bestrahlung und β -Strahlen emittierenden Radionukliden in der ambulanten Versorgung erläutert.

Das Standardverfahren bei der ambulanten Strahlentherapie ist die perkutane Strahlentherapie mittels Linearbeschleuniger, die auf Grundlage einer 3D geplanten Bestrahlungsplanung durchgeführt wird. In Tabelle 3-41 werden die im EBM-Katalog identifizierten ambulanten Leistungen zu perkutaner Bestrahlung dargestellt und eine Gesamtpunktzahl von 7.331 bis 18.661 Punkten abgeleitet. Diese Gesamtpunktzahl für die Behandlung mittels perkutaner Strahlentherapie setzt sich aus folgenden Punktzahlen zusammen:

- den einmalig abgerechneten Konsiliarpauschalen und der Gebührenordnungsposition (GOP) Bestrahlungsplanung,
- der GOPs Bestrahlung, Zuschlag Bestrahlungsfelder und Zuschlag bei Bestrahlung in 3D-Technik, jeweils mit der Anzahl der Behandlungen multipliziert.

Tabelle 3-41: Gesamtpunktzahl für perkutane Strahlentherapien beim CRPC mit Knochenmetastasen

GOP	Inhalt	Punktzahl
25211	Konsiliarpauschale bei bösartiger Erkrankung [1]	624
25214	Konsiliarpauschale nach strahlentherapeutischer Behandlung gemäß Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen [2]	90
25321	Bestrahlung mit einem Linearbeschleuniger bei bösartigen Erkrankungen oder raumfordernden Prozessen des zentralen Nervensystems [3]	355
25322	Zuschlag Bestrahlungsfelder [4]	65
25323	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 25321 bei Bestrahlung in 3-D-Technik [5]	95
25342	Rechnerunterstützte Bestrahlungsplanung für die perkutane Bestrahlung mit individueller Dosisplanung für irreguläre Felder mit individuellen Blöcken, Viellamellenkollimator, nicht koplanaren Feldern und/oder 3-D-Planung [6]	2.497
Min. Gesamtpunktzahl für perkutane Strahlentherapie (8 Behandlungen) [1]+[2]+8*[3]+8*[4]+8*[5]+[6]		7.331
Max. Gesamtpunktzahl für perkutane Strahlentherapie (30 Behandlungen) [1]+[2]+30*[3]+30*[4]+30*[5]+[6]		18.661

Quelle: EBM-Katalog (Stand November 2013)

Analog wird die Gesamtpunktzahl für β -Strahlen emittierende Radionuklidtherapien beim CRPC mit Knochenmetastasen unter Anlehnung des EBM-Katalogs ermittelt und in Tabelle 3-42 dargestellt. Die Gesamtpunktzahl der β -Strahlen emittierenden Radionuklidtherapie errechnet sich aus der einmaligen Konsiliarpauschale plus Zusatzpauschale pro Behandlung und beläuft sich auf 415 bis 742 Punkte. Zusätzlich wird pro Behandlung die Kostenpauschale von Samarium verrechnet (1.355 Euro pro Behandlung).

Tabelle 3-42: Gesamtpunktzahl für β -Strahlen emittierenden Radionuklidtherapien beim CRPC mit Knochenmetastasen

GOP	Inhalt	Punktzahl
17210	Konsiliarpauschale [1]	88
17372	Zusatzpauschale Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen, blutbildenden Organen, Geschwülsten und/oder Geschwulstmetastasen in einer Körperhöhle oder in einem Hohlorgan oder von Entzündungen [2]	327
40562	Kostenpauschale Samarium	k.A. (1.355 Euro)
Min. Gesamtpunktzahl für β -Strahlen emittierende Radionuklidtherapie (1 Behandlung) = [1]+[2]+1*Samarium		415 + 1.355 Euro
Max. Gesamtpunktzahl für β -Strahlen emittierende Radionuklidtherapie (2 Behandlungen) = [1]+2*[2]+ 2*Samarium		742 + 2*1.355 Euro

Quelle: EBM-Katalog (Stand November 2013)

Laut einer internen Expertenbefragung, werden in der palliativen Situation weniger als 20% der Patienten mit CRPC wegen einer Strahlentherapie im Rahmen von BSC stationär aufgenommen. Zudem berichtet die Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, dass im Jahr 2012 von 1.798 mit Strahlentherapie behandelten Patienten 1.265 (über 70%) der Patienten ambulant behandelt wurden (43). Es wird aus diesem Grund angenommen, dass Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen mit einer palliativen Strahlentherapie überwiegend ambulant behandelt werden, um so weit wie möglich das soziale bzw. häusliche Umfeld des Patienten zu erhalten. Demnach werden die Therapiekosten der stationären Behandlungen mit perkutaner Bestrahlung oder Radionukliden bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt.

Um die Kosten dieser Therapien im ambulanten Bereich zu ermitteln, wird die Gesamtpunktzahl nach EBM, die aus der Expertenbefragung resultierenden Angaben zum Anteil der Patienten, die eine entsprechende Therapie erhalten, sowie die Angaben zur Behandlungsdauer und -modus herangezogen. In Tabelle 3-43 wird die Quantifizierung der Monatstherapiekosten von perkutaner Bestrahlung und β -Strahlen emittierenden Radionukliden zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-43: Monatstherapiekosten nicht-medikamentöser Therapien unter BSC

	Perkutane Bestrahlung	β-Strahlen emittierende Radionuklide
Anzahl der Behandlungen im Jahr [1]	8 - 30	1 - 2
EBM-Gesamtpunktzahl Behandlungen[2]	7.331 - 18.661	[415 Punkte + 1.355 Euro] - [742 Punkte + 2*1.355 Euro]
EBM-Therapiekosten im Jahr in Euro ¹ [3] = [2] x Punktwert (10 Cent)	733,10 - 1.866,10	1.396,50 Euro - 2.784,20 Euro
Anteil der behandelten Patienten [4]	5% - 50%	0% - 10%
EBM-Therapiekosten im Jahr in Euro ¹ [5] = [3] x [4]:	36,66 - 933,05	0 - 278,42

EBM-Therapiekosten im Monat in Euro ¹ = [5]: 12 Monaten	3,06 - 77,75 Euro	0 - 23,20 Euro
¹ Der aktualisierte Punktwert für 2013 von 10 Cent wird hier verwendet.		

Gesamte Monatstherapiekosten von BSC

Die gesamten Monatstherapiekosten setzen sich aus den Monatstherapiekosten der medikamentösen Maßnahmen und der nicht-medikamentösen Therapien zusammen. Somit variieren die gesamten Therapiekosten von BSC im Rahmen der Behandlung des CRPC und Knochenmetastasen zwischen 114,12 Euro und 3.282,31 Euro ohne Berücksichtigung sowie zwischen 99,81 Euro und 2.862,09 Euro im Monat unter Berücksichtigung der gesetzlichen Rabatte. Die Tabelle 3-44 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Quantifizierung der Monatstherapiekosten von BSC.

Tabelle 3-44: Quantifizierung der Monatstherapiekosten von BSC¹

Maßnahme	Monatstherapiekosten in Euro pro Patient		Monatstherapiekosten in Euro pro Patient nach Abzug Rabatte nach SGB V §130, §130a (Kosten GKV)	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Medikamentöse Behandlung unter BSC inkl. Analgetika	111,07 Euro	3.181,36 Euro	96,76 Euro	2.761,14 Euro
Perkutane Bestrahlung	3,05 Euro	77,75 Euro	3,05 Euro	77,75 Euro
β-Strahlen emittierende Radionuklide	0,00 Euro	23,20 Euro	0,00 Euro	23,20 Euro
Gesamtkosten von BSC	114,12 Euro	3.282,31 Euro	99,81 Euro	2.862,09 Euro

Die Jahrestherapiekosten werden ermittelt, indem die Monatstherapiekosten mit 12 Monaten multipliziert werden (siehe Tabelle 3-45).

Tabelle 3-45: Jahrestherapiekosten von BSC¹

	Jahrestherapiekosten in Euro pro Patient		Jahrestherapiekosten in Euro pro Patient nach Abzug Rabatte nach SGB V §130, §130a (Kosten GKV)	
	Minimum	Maximum	Minimum	Maximum
Gesamtkosten von BSC	1.369,44 Euro	39.387,72 Euro	1.197,72 Euro	34.345,08 Euro

Angaben zu Kosten von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison

Für Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison wurde zur Ermittlung der Kosten der Apothekenabgabepreis nach Abzug gesetzlich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des preisgünstigsten Präparats herangezogen. Dazu wurden die Apothekenabgabepreise, Festbeträge (falls vorhanden) und die gesetzlich vorgeschriebene Rabatte nach § 130 und

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden

§ 130a SGB V der Lauer-Taxe (Online-Version 01.09.2013) entnommen. Der in der Berechnung verwendete Apothekenrabatt beträgt 1,80 Euro.

Da Prednisolon einem Festbetrag unterliegt, wird der Verkaufspreis nach Abzug der gesetzlichen Rabatte wie folgt berechnet:

Festbetrag nach Abzug der gesetzlichen Rabatte = Festbetrag - Apothekenrabatt - Herstellerrabatt

Für Docetaxel werden der Apotheken- und Herstellerrabatt vom Apothekenverkaufspreis abgezogen.

Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlichen Rabatte =
Apothekenabgabepreis - Apothekenrabatt - Herstellerrabatt

Eine vollständige Übersicht über alle Originalpackungen nach Wirkstärke und Packungsgröße für Prednisolon bzw. Prednison (als Tabletten mit 1 mg, 2 mg, 5 mg Wirkstoff und teilbare Tabletten mit 10 mg und 20 mg) und Docetaxel (als Infusionslösung), die sich auf dem Markt befinden, wird in den folgenden Tabellen (Tabelle 3-46 bzw. Tabelle 3-47 und Tabelle 3-48) dargestellt.

Tabelle 3-46: Übersicht der Festbeträge und Apothekenabgabepreise der Prednisolon-Präparate

Artikelname	Menge	Normgröße	Anbietername	Festbetrag (Festbetragsstufe 1)	Apothekenabgabepreis
DECORTIN H 1 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	11,36 Euro	11,36 Euro
DECORTIN H 1 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	11,80 Euro	11,80 Euro
DECORTIN H 1 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	12,47 Euro	12,47 Euro
DECORTIN H 5 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	12,05 Euro	12,05 Euro
DECORTIN H 5 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	13,27 Euro	13,27 Euro
DECORTIN H 5 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	15,10 Euro	15,10 Euro
DECORTIN H 10 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	12,61 Euro	12,61 Euro
DECORTIN H 10 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	14,52 Euro	14,52 Euro
DECORTIN H 10 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	17,48 Euro	17,48 Euro
DECORTIN H 20 mg Tabletten	10 St	÷	Merck Serono	12,41 Euro	12,41 Euro
DECORTIN H 20 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	16,59 Euro	16,59 Euro
DECORTIN H 20 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	21,29 Euro	21,29 Euro
DERMOSOLON 5 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	12,05 Euro	11,85 Euro
DERMOSOLON 5 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	13,27 Euro	13,17 Euro
DERMOSOLON 5 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	15,10 Euro	14,92 Euro
DERMOSOLON 10 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	12,61 Euro	12,59 Euro
DERMOSOLON 10 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	14,52 Euro	14,49 Euro
DERMOSOLON 10 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	17,48 Euro	17,46 Euro

DERMOSOLON 20 mg Tabletten	10 St	÷	Dermapharm	12,41 Euro	12,36 Euro
DERMOSOLON 20 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	13,51 Euro	13,48 Euro
DERMOSOLON 20 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	16,59 Euro	16,56 Euro
DERMOSOLON 20 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	21,29 Euro	21,27 Euro
HEFASOLON Tabletten	20 St	N1	Riemser	12,05 Euro	12,05 Euro
HEFASOLON Tabletten	50 St	N2	Riemser	13,27 Euro	13,27 Euro
HEFASOLON Tabletten	100 St	N3	Riemser	15,10 Euro	15,10 Euro
PREDNI H Tablinen 5 mg Tabletten	20 St	N1	Winthrop	12,05 Euro	11,85 Euro
PREDNI H Tablinen 5 mg Tabletten	50 St	N2	Winthrop	13,27 Euro	13,17 Euro
PREDNI H Tablinen 5 mg Tabletten	100 St	N3	Winthrop	15,10 Euro	14,92 Euro
PREDNI H Tablinen 20 mg Tabletten	10 St	÷	Winthrop	12,41 Euro	12,36 Euro
PREDNI H Tablinen 20 mg Tabletten	20 St	N1	Winthrop	13,51 Euro	13,48 Euro
PREDNI H Tablinen 20 mg Tabletten	50 St	N2	Winthrop	16,59 Euro	16,56 Euro
PREDNI H Tablinen 20 mg Tabletten	100 St	N3	Winthrop	21,29 Euro	21,27 Euro
PREDNIHEXAL 5 mg Tabletten	20 St	N1	Hexal	12,05 Euro	11,89 Euro
PREDNIHEXAL 5 mg Tabletten	50 St	N2	Hexal	13,27 Euro	13,01 Euro
PREDNIHEXAL 5 mg Tabletten	100 St	N3	Hexal	15,10 Euro	14,67 Euro
PREDNIHEXAL 10 mg Tabletten	20 St	N1	Hexal	12,61 Euro	12,45 Euro
PREDNIHEXAL 10 mg Tabletten	50 St	N2	Hexal	14,52 Euro	14,15 Euro
PREDNIHEXAL 10 mg Tabletten	100 St	N3	Hexal	17,48 Euro	16,83 Euro
PREDNIHEXAL 20 mg Tabletten	10 St	÷	Hexal	12,41 Euro	12,25 Euro
PREDNIHEXAL 20 mg Tabletten	20 St	N1	Hexal	13,51 Euro	13,26 Euro
PREDNIHEXAL 20 mg Tabletten	50 St	N2	Hexal	16,59 Euro	16,02 Euro
PREDNIHEXAL 20 mg Tabletten	100 St	N3	Hexal	21,29 Euro	20,25 Euro
PREDNISOLON 1 mg Jenapharm Tabletten	20 St	N1	Mibe	11,36 Euro	11,33 Euro
PREDNISOLON 1 mg Jenapharm Tabletten	50 St	N2	Mibe	11,80 Euro	11,72 Euro
PREDNISOLON 1 mg Jenapharm Tabletten	100 St	N3	Mibe	12,47 Euro	12,30 Euro
PREDNISOLON 2 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	11,58 Euro	12,52 Euro
PREDNISOLON 2 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	12,27 Euro	13,21 Euro
PREDNISOLON 2 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	13,28 Euro	14,17 Euro
PREDNISOLON 5 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	12,05 Euro	11,85 Euro
PREDNISOLON 5 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	13,27 Euro	13,01 Euro
PREDNISOLON 5 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	15,10 Euro	14,67 Euro
PREDNISOLON 5 mg Jenapharm Tabletten	20 St	N1	Mibe	12,05 Euro	11,85 Euro
PREDNISOLON 5 mg Jenapharm Tabletten	50 St	N2	Mibe	13,27 Euro	13,17 Euro
PREDNISOLON 5 mg Jenapharm Tabletten	100 St	N3	Mibe	15,10 Euro	14,92 Euro
PREDNISOLON 10 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	12,61 Euro	12,45 Euro
PREDNISOLON 10 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	14,52 Euro	14,15 Euro

PREDNISOLON 10 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	17,48 Euro	16,83 Euro
PREDNISOLON 10 mg Jenapharm Tabletten	20 St	N1	Mibe	12,61 Euro	12,59 Euro
PREDNISOLON 10 mg Jenapharm Tabletten	50 St	N2	Mibe	14,52 Euro	14,49 Euro
PREDNISOLON 10 mg Jenapharm Tabletten	100 St	N3	Mibe	17,48 Euro	17,46 Euro
PREDNISOLON 20 mg GALEN Tabletten	10 St	÷	Galenpharma	12,41 Euro	12,36 Euro
PREDNISOLON 20 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	13,51 Euro	13,26 Euro
PREDNISOLON 20 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	16,59 Euro	16,02 Euro
PREDNISOLON 20 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	21,29 Euro	20,25 Euro
PREDNISOLON 20 mg Jenapharm Tabletten	10 St	÷	Mibe	12,41 Euro	12,36 Euro
PREDNISOLON 20 mg Jenapharm Tabletten	20 St	N1	Mibe	13,51 Euro	13,48 Euro
PREDNISOLON 20 mg Jenapharm Tabletten	50 St	N2	Mibe	16,59 Euro	16,56 Euro
PREDNISOLON 20 mg Jenapharm Tabletten	100 St	N3	Mibe	21,29 Euro	21,27 Euro
PREDNISOLON ACIS 5 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	12,05 Euro	11,78 Euro
PREDNISOLON ACIS 5 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	13,27 Euro	12,98 Euro
PREDNISOLON ACIS 5 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	15,10 Euro	14,55 Euro
PREDNISOLON ACIS 10 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	12,61 Euro	12,47 Euro
PREDNISOLON ACIS 10 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	14,52 Euro	14,21 Euro
PREDNISOLON ACIS 10 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	17,48 Euro	16,98 Euro
PREDNISOLON ACIS 20 mg Tabletten	10 St	÷	Acis	12,41 Euro	12,28 Euro
PREDNISOLON ACIS 20 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	13,51 Euro	13,34 Euro
PREDNISOLON ACIS 20 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	16,59 Euro	16,29 Euro
PREDNISOLON ACIS 20 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	21,29 Euro	20,6 Euro
PREDNISOLON AL 5 mg Tabletten	20 St	N1	Aliud	12,05 Euro	11,77 Euro
PREDNISOLON AL 5 mg Tabletten	30 St	÷	Aliud	12,47 Euro	12,25 Euro
PREDNISOLON AL 5 mg Tabletten	50 St	N2	Aliud	13,27 Euro	12,97 Euro
PREDNISOLON AL 5 mg Tabletten	100 St	N3	Aliud	15,10 Euro	14,30 Euro
PREDNISOLON AL 10 mg Tabletten	20 St	N1	Aliud	12,61 Euro	12,44 Euro
PREDNISOLON AL 10 mg Tabletten	50 St	N2	Aliud	14,52 Euro	14,11 Euro
PREDNISOLON AL 10 mg Tabletten	100 St	N3	Aliud	17,48 Euro	16,78 Euro
PREDNISOLON AL 20 mg Tabletten	10 St	÷	Aliud	12,41 Euro	12,36 Euro
PREDNISOLON AL 20 mg Tabletten	20 St	N1	Aliud	13,51 Euro	13,24 Euro
PREDNISOLON AL 20 mg Tabletten	50 St	N2	Aliud	16,59 Euro	16,01 Euro
PREDNISOLON AL 20 mg Tabletten	100 St	N3	Aliud	21,29 Euro	20,19 Euro
PREDNISOLON DURA 5 mg Tabletten	100 St	N3	Mylan dura	15,10 Euro	14,67 Euro
PREDNISOLON DURA 10 mg Tabletten	100 St	N3	Mylan dura	17,48 Euro	17,43 Euro
PREDNISOLON DURA 20 mg Tabletten	100 St	÷	Mylan dura	21,29 Euro	21,21 Euro
PREDNISOLON RATIOPHARM 5 mg Tabletten	30 St	÷	ratiopharm	12,47 Euro	12,25 Euro

PREDNISOLON RATIOPHARM 5 mg Tabletten	100 St	N3	ratiopharm	15,10 Euro	14,71 Euro
PREDNISOLON STADA 5 mg Tabletten	20 St	N1	Stadapharm	12,05 Euro	11,85 Euro
PREDNISOLON STADA 5 mg Tabletten	50 St	N2	Stadapharm	13,27 Euro	13,17 Euro
PREDNISOLON STADA 5 mg Tabletten	100 St	N3	Stadapharm	15,10 Euro	14,67 Euro
PREDNISOLON STADA 10 mg Tabletten	20 St	N1	Stadapharm	12,61 Euro	12,59 Euro
PREDNISOLON STADA 10 mg Tabletten	50 St	N2	Stadapharm	14,52 Euro	14,47 Euro
PREDNISOLON STADA 10 mg Tabletten	100 St	N3	Stadapharm	17,48 Euro	17,43 Euro
PREDNISOLON STADA 20 mg Tabletten	10 St	÷	Stadapharm	12,41 Euro	12,36 Euro
PREDNISOLON STADA 20 mg Tabletten	20 St	N1	Stadapharm	13,51 Euro	13,48 Euro
PREDNISOLON STADA 20 mg Tabletten	50 St	N2	Stadapharm	16,59 Euro	16,56 Euro
PREDNISOLON STADA 20 mg Tabletten	100 St	N3	Stadapharm	21,29 Euro	21,21 Euro

÷: Packung, die außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgrößen liegt, jedoch den Grenzwert für N3 nicht übersteigt.

Quelle: Lauer-Taxe Datenbank Stand 01.09.2013

Tabelle 3-47: Übersicht der Festbeträge und Apothekenabgabepreise der Prednison-Präparate

Artikelname	Menge	Normgröße	Anbietername	Festbetrag (Festbetragsstufe 1)	Apothekenabgabepreis
CUTASON 5 mg Tabletten	20 St	N1	Mibe	12,26 Euro	12,04 Euro
CUTASON 5 mg Tabletten	50 St	N2	Mibe	13,85 Euro	13,85 Euro
CUTASON 5 mg Tabletten	100 St	N3	Mibe	16,41 Euro	16,41 Euro
CUTASON 20 mg Tabletten	10 St	÷	Mibe	13,17 Euro	13,17 Euro
CUTASON 20 mg Tabletten	20 St	N1	Mibe	15,08 Euro	15,08 Euro
CUTASON 20 mg Tabletten	50 St	N2	Mibe	20,58 Euro	20,58 Euro
CUTASON 20 mg Tabletten	100 St	N3	Mibe	28,95 Euro	28,95 Euro
DECORTIN 1 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	11,33 Euro	11,33 Euro
DECORTIN 1 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	11,73 Euro	11,73 Euro
DECORTIN 1 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	12,36 Euro	12,36 Euro
DECORTIN 5 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	12,26 Euro	12,26 Euro
DECORTIN 5 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	13,85 Euro	13,85 Euro
DECORTIN 5 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	16,41 Euro	16,41 Euro
DECORTIN 20 mg Tabletten	10 St	÷	Merck Serono	13,17 Euro	13,17 Euro
DECORTIN 20 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	15,08 Euro	15,08 Euro
DECORTIN 20 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	20,58 Euro	20,58 Euro
DECORTIN 20 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	28,95 Euro	28,95 Euro
LODOTRA 1mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	30 St	÷	Mundipharma	0 Euro	35,65 Euro
LODOTRA 1mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	100 St	N3	Mundipharma	0 Euro	93,22 Euro

LODOTRA 2mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	30 St	÷	Mundipharma	0 Euro	36,16 Euro
LODOTRA 2mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	100 St	N3	Mundipharma	0 Euro	94,88 Euro
LODOTRA 5mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	30 St	÷	Mundipharma	0 Euro	37,03 Euro
LODOTRA 5mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	100 St	N3	Mundipharma	0 Euro	97,81 Euro
LODOTRA 1mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	30 St	÷	CC Pharma	0 Euro	30,36
LODOTRA 1mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	100 St	N3	CC Pharma	0 Euro	79,25 Euro
LODOTRA 2mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	30 St	÷	CC Pharma	0 Euro	30,77 Euro
LODOTRA 2mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	100 St	N3	CC Pharma	0 Euro	80,68 Euro
LODOTRA 5mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	30 St	÷	CC Pharma	0 Euro	31,51 Euro
LODOTRA 5mg Tabl.m.veränd.Wirkstofffreisetz.	100 St	N3	CC Pharma	0 Euro	83,16 Euro
PREDNI Tablinen 5 mg Tabletten	20 St	N1	Winthrop	12,26 Euro	12,15 Euro
PREDNI Tablinen 5 mg Tabletten	50 St	N2	Winthrop	13,85 Euro	13,85 Euro
PREDNI Tablinen 5 mg Tabletten	100 St	N3	Winthrop	16,41 Euro	16,41 Euro
PREDNI Tablinen 20 mg Tabletten	10 St	÷	Winthrop	13,17 Euro	13,17 Euro
PREDNI Tablinen 20 mg Tabletten	20 St	N1	Winthrop	15,08 Euro	15,08 Euro
PREDNI Tablinen 20 mg Tabletten	50 St	N2	Winthrop	20,58 Euro	20,06 Euro
PREDNI Tablinen 20 mg Tabletten	100 St	N3	Winthrop	28,95 Euro	28,23 Euro
PREDNISON ACIS 5 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	12,26 Euro	12,04 Euro
PREDNISON ACIS 5 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	13,85 Euro	13,85 Euro
PREDNISON ACIS 5 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	16,41 Euro	16,41 Euro
PREDNISON ACIS 20 mg Tabletten	10 St	÷	Acis	13,17 Euro	13,17 Euro
PREDNISON ACIS 20 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	15,08 Euro	15,08 Euro
PREDNISON ACIS 20 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	20,58 Euro	20,06 Euro
PREDNISON ACIS 20 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	28,95 Euro	28,23 Euro
PREDNISON 5 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	12,26 Euro	12,04 Euro
PREDNISON 5 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	13,85 Euro	13,55 Euro
PREDNISON 5 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	16,41 Euro	16,31 Euro
PREDNISON 20 mg GALEN Tabletten	10 St	÷	Galenpharma	13,17 Euro	13,17 Euro
PREDNISON 20 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	15,08 Euro	15,08 Euro
PREDNISON 20 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	20,58 Euro	20,06 Euro
PREDNISON 20 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	28,95 Euro	28,23 Euro

PREDNISON HEXAL 5 mg Tabletten	20 St	N1	Hexal	12,26 Euro	11,92 Euro
PREDNISON HEXAL 5 mg Tabletten	50 St	N2	Hexal	13,85 Euro	13,55 Euro
PREDNISON HEXAL 5 mg Tabletten	100 St	N3	Hexal	16,41 Euro	16,31 Euro
PREDNISON HEXAL 20 mg Tabletten	20 St	N1	Hexal	15,08 Euro	15,08 Euro
PREDNISON HEXAL 20 mg Tabletten	50 St	N2	Hexal	20,58 Euro	19,15 Euro
PREDNISON HEXAL 20 mg Tabletten	100 St	N3	Hexal	28,95 Euro	26,51 Euro
PREDNISON ratiopharm 5 mg Tabletten	30 St	÷	ratiopharm	12,82 Euro	12,61 Euro
PREDNISON ratiopharm 5 mg Tabletten	50 St	N2	ratiopharm	13,85 Euro	13,84 Euro
PREDNISON ratiopharm 5 mg Tabletten	100 St	N3	ratiopharm	16,41 Euro	16,31 Euro

÷: Packung, die außerhalb der Toleranzbereiche für die Normgrößen liegt, jedoch den Grenzwert für N3 nicht übersteigt.

Quelle: Lauer-Taxe Datenbank Stand 01.09.2013

Tabelle 3-48: Übersicht der Apothekenabgabepreise der Docetaxel-Präparate auf dem Markt

Artikelname	Menge	Normgröße	Anbietername	Apothekenabgabepreis
BENDADOCEL 20 mg/ml 20 mg/1 ml Infusionslsg.-Konz.	1 ml	N1	Bendalis	203,39 Euro
BENDADOCEL 20 mg/ml 80 mg/4 ml Infusionslsg.-Konz.	4 ml	N1	Bendalis	783,19 Euro
BENDADOCEL 20 mg/ml 140 mg/7 ml Inf.-Lsg.-Konz.	7 ml	N1	Bendalis	1427,01 Euro
DOCE NC 10mg/ml 20mg Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	20 mg	N1	Hexal	203,39 Euro
DOCE NC 10mg/ml 80mg Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	80 mg	N1	Hexal	783,19 Euro
DOCE NC 10mg/ml 160mg Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	1 St	N1	Hexal	1556,23 Euro
DOCE onkovis 20mg/ml 20mg z.1ml Kz.z.Hers.Inf.L.	1 ml	N1	Onkovis	212,86 Euro
DOCE onkovis 20mg/ml 80mg z.4ml Kz.z.Hers.Inf.L.	4 ml	N1	Onkovis	821,05 Euro
DOCE onkovis 20mg/ml 140mg z.7ml Kz.z.Hers.Inf.L.	7 ml	N1	Onkovis	1444,71 Euro
DOCEFREZ 20mg Pulver u.Lsg.Mittel Durchstechfl.	1 St	N1	Sun Pharmac.G.	213,27 Euro
DOCEFREZ 80mg Pulver u.Lsg.Mittel Durchstechfl.	1 St	N1	Sun Pharmac.G.	820,15 Euro
DOCETAXEL Accord 20 mg/1 ml Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Accord	204,23 Euro
DOCETAXEL Accord 80 mg/4 ml Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Accord	783,86 Euro
DOCETAXEL Accord 160 mg/8 ml Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Accord	1554,98 Euro
DOCETAXEL Actavis 20mg/ml 80mg/4ml K.H.e.Inf.L.	4 ml	N1	Actavis	876,03 Euro
DOCETAXEL Actavis 20mg/ml 140mg/7ml K.H.e.Inf.L.	7 ml	N1	Actavis	1524,68 Euro
DOCETAXEL Actavis 20mg/ml K.H.e.Inf.L.	1 ml	N1	Actavis	227,23 Euro
DOCETAXEL axios 20 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat	20 mg	N1	axios	212,86 Euro
DOCETAXEL axios 20 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat	80 mg	N1	axios	820,15 Euro
DOCETAXEL axios 20 mg/ml Infusionslsg.-Konzentrat	140 mg	N1	axios	1427,01 Euro
DOCETAXEL axios 20 mg/1 ml Infusionslsg.-Konz.	20 mg	N1	axios	212,86 Euro
DOCETAXEL axios 80 mg/4 ml Infusionslsg.-Konz.	80 mg	N1	axios	820,15 Euro

DOCETAXEL cell pharm 20mg 1 Vial Inf.-Lsg.-Konz.	1 St	N1	cell pharm	225,30 Euro
DOCETAXEL cell pharm 80mg 1 Vial Inf.-Lsg.-Konz.	1 St	N1	cell pharm	868,50 Euro
DOCETAXEL cell pharm 140mg 1 Vial Inf.-Lsg.-Konz.	1 St	N1	cell pharm	1511,72 Euro
DOCETAXEL Kabi 20mg/1ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg	1 St	N1	Fresenius Kabi	203,39 Euro
DOCETAXEL Kabi 80mg/4ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg	1 St	N1	Fresenius Kabi	783,19 Euro
DOCETAXEL Kabi 160mg/8ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg	1 St	N1	Fresenius Kabi	1555,38 Euro
DOCETAXEL HEXAL 10mg/ml 20mg Kon.z.Hers.e.Inf.L.	20 mg	N1	Hexal	203,39 Euro
DOCETAXEL HEXAL 10mg/ml 80mg Kon.z.Hers.e.Inf.L.	80 mg	N1	Hexal	783,19 Euro
DOCETAXEL HEXAL 10mg/ml 160mg Kon.z.Her.e.Inf.L.	160 mg	N1	Hexal	1556,23 Euro
DOCETAXEL NC 10mg/ml Infusionslösungskonzentrat	2 ml	N1	Hexal	203,39 Euro
DOCETAXEL NC 10mg/ml Infusionslösungskonzentrat	8 ml	N1	Hexal	783,19 Euro
DOCETAXEL NC 10mg/ml Infusionslö¶sungskonzentrat	16 ml	N1	Hexal	1556,23 Euro
DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.L.	2 ml	N1	Hospira	204,30 Euro
DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.L.	8 ml	N1	Hospira	783,98 Euro
DOCETAXEL Hospira 10mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.L.	16 ml	N1	Hospira	1556,22 Euro
DOCETAXEL ONCOtrade 20mg/ml 20mg Kon.z.Her.e.Inf.L	1 St	N1	PGD Profusio H.	213,27 Euro
DOCETAXEL ONCOtrade 20mg/ml 80mg Kon.z.Her.e.Inf.L	1 St	N1	PGD Profusio H.	820,15 Euro
DOCETAXEL ONCOtrade 20mg/ml 140mg Kon.z.He.e.Inf.L	1 St	N1	PGD Profusio H.	1427,01 Euro
DOCETAXEL Profusio 20mg/ml 20mg Inf.-Lsg.-Konz.	1 ml	N1	Profusio Leipz.	229,52 Euro
DOCETAXEL Profusio 20mg/ml 80mg Inf.-Lsg.-Konz.	4 ml	N1	Profusio Leipz.	883,84 Euro
DOCETAXEL Profusio 20mg/ml 140mg/7ml Inf.-Lsg.-K.	7 ml	N1	Profusio Leipz.	1537,85 Euro
DOCETAXEL ratiopharm 20mg/ml Kon.z.He.e.Inf.L.	1 St	N1	Teva	203,39 Euro
DOCETAXEL ratiopharm 80mg/4ml Kon.z.He.e.Inf.L.	1 St	N1	Teva	783,17 Euro
DOCETAXEL ratiopharm 140mg/7ml Kon.z.He.e.Inf.L.	1 St	N1	Teva	1362,97 Euro
DOCETAXEL Teva 20mg Konz.u.Lsg.Mtl.Durchs.F.	1 St	N1	Teva	213,27 Euro
DOCETAXEL Teva 80mg Konz.u.Lsg.Mtl.Durchs.F.	1 St	N1	Teva	820,15 Euro
DOCETAXEL OMNICARE 20mg/ml 20mg K.H.e.Inf.L.	1 St	N1	Omnicare	220,20 Euro
DOCETAXEL OMNICARE 20mg/ml 80mg/4ml K.H.e.Inf.L.	1 St	N1	Omnicare	847,84 Euro
DOCETAXEL OMNICARE 20mg/ml 140mg/7ml K.H.e.Inf.L	1 St	N1	Omnicare	1475,50 Euro
DOCETAXIN 20mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	1 ml	N1	Cancernova	204,23 Euro
DOCETAXIN 20mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	4 ml	N1	Cancernova	783,86 Euro

DOCETAXIN 20mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslsg.	7 ml	N1	Cancernova	1427,01 Euro
DOCIRENA 20 mg/1 ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösg.	1 St	N1	Fresenius Kabi	212,86 Euro
DOCIRENA 80 mg/4 ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösg.	1 St	N1	Fresenius Kabi	819,49 Euro
EUROTHERE 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Infusionslösg	1 ml	N1	Lapharm	227,24 Euro
EUROTHERE 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.lösung	4 ml	N1	Lapharm	876,02 Euro
EUROTHERE 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inflösung	7 ml	N1	Lapharm	1524,69 Euro
RIBODOCEL 20 mg Konzentrat zur Herst.e.Inflösung	1 St	N1	Ribosepharm	204,30 Euro
RIBODOCEL 80 mg Konzentrat zur Herst.e.Inf.LÄ¶sung	1 St	N1	Ribosepharm	783,98 Euro
RIBODOCEL 160 mg Konzentrat z. Herst.e.Inf.LÄ¶sung	1 St	N1	Ribosepharm	1556,22 Euro
RIBODOCEL 20 mg/ml Infusionslösungskonzentrat	20 mg	N1	Ribosepharm	204,30 Euro
RIBODOCEL 20 mg/ml Infusionslösungskonzentrat	80 mg	N1	Ribosepharm	783,98 Euro
RIBODOCEL 20 mg/ml Infusionslösungskonzentrat	140 mg	N1	Ribosepharm	1427,01 Euro
TAXCEUS 20 mg 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.	1 St	N1	Medac	215,79 Euro
TAXCEUS 80 mg 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.	1 St	N1	Medac	830,25 Euro
TAXCEUS 140 mg 20 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.Lsg.	1 St	N1	Medac	1444,71 Euro
TAXOTAN 20 mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Infus.Lsg	1 ml	N1	Medicopharm	225,92 Euro
TAXOTAN 20 mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Infus.Lsg	4 ml	N1	Medicopharm	858,07 Euro
TAXOTAN 20 mg/ml Konzentrat z.Herst.e.Infus.Lsg	7 ml	N1	Medicopharm	1477,59 Euro
TAXOTERE 20 mg/1 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Sanofi- Aventis	227,25 Euro
TAXOTERE 80 mg/4 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Sanofi- Aventis	876,07 Euro
TAXOTERE 160 mg/8 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Sanofi- Aventis	1734,67 Euro
TAXOTERE 80 mg Infusionslösungskonzentrat	1 St	N1	ACA	946,55 Euro
TAXOTERE 80 mg/4 ml Vial Infusionslsg.-Konzentrat	1 St	N1	axicorp Ph.Dtl.	819,49 Euro
TAXOTERE 20 mg/1 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Eurim	205,50 Euro
TAXOTERE 80 mg/4 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Eurim	805,49 Euro
TAXOTERE 80 mg/4 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Haemato Pharm	946,57 Euro
TAXOTERE 80 mg InfusionslÄ¶sungskonzentrat	1 St	N1	Haemato Pharm	946,57 Euro
TAXOTERE 80 mg InfusionslÄ¶sungskonzentrat	1 St	N1	MTK Ph.	819,49 Euro
TAXOTERE 160 mg/8 ml 1 Vial Infusionslsg.-Konz.	1 St	N1	Westen Ph.	1645,76 Euro
* Für den Wirkstoff Docetaxel wird kein Festbetrag geregelt.				

Quelle: Lauer-Taxe Datenbank, Stand 01.09.2013

Das Präparat Docetaxel Accord® 160 mg/8 ml Infusionslösungskonzentrat ist laut Ergebnisse das Docetaxel-Präparat mit den günstigsten Tagestherapiekosten. Bezogen auf die Tagestherapiekosten stellen Predni H Tablinen® 20 mg Tabletten (100 Stück, N3) und Predni Tablinen® 20 mg Tabletten (100 Stück, N3) das günstigste Prednisolon- und Prednison-Präparat dar. Als günstigste Präparate wurden sie für die Kostenberechnung herangezogen und eine Übersicht der jeweiligen Apothekenabgabepreise bzw. Festbeträge vor und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wird in Tabelle 3-49 dargestellt.

Tabelle 3-49: Übersicht der Apothekenabgabepreise vor und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte von Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison

Wirkstoff	Präparat	Menge	Normgröße	Anbieter	Apothekenabgabepreis (AVP) bzw. Festbetrag in Euro (Festbetragsstufe (FS))	Apothekenabgabepreis in Euro nach Abzug der gesetzlichen Rabatten (Festbetragsstufe (FS))
Docetaxel	DOCETAXEL Accord® 160 mg/8 ml Infusionslsg.-Konz.	1 Stück	N1	Accord	1.554,98 Euro	1.357,68 Euro
Prednisolon	PREDNI H Tablinen® 20 mg Tabletten	100 Stück	N3	Winthrop	21,29 (FS 1) Euro	18,96 (FS 1) Euro
Prednison	PREDNI Tablinen® 20 mg Tabletten	100 Stück	N3	Winthrop	28,95 (FS 1) Euro	25,79 (FS 1) Euro

In der folgenden Tabelle (Tabelle 3-50) werden die Kosten pro Zyklus (21 Tage) für Docetaxel und Prednisolon dargestellt.

Tabelle 3-50: Quantifizierung der Kosten pro Zyklus der Kombination von Docetaxel und Prednisolon¹

Wirkstoff	Präparat	Anwendungs-dauer pro Zyklus	Tagestherapiekosten in Euro, pro Patient nach Abzug Rabatte SGB V §130, §130a (Kosten GKV)	Monatskosten in Euro, pro Zyklus und Patient nach Abzug der Rabatte nach SGB V §130, §130a (Kosten GKV)
Docetaxel	DOCETAXEL Accord® 160 mg/8 ml Infusionslös.-Konz.	1 Tag	nicht zutreffend	1.357,68 Euro ¹
Prednisolon	PREDNI H Tablinen® 20 mg	21 Tage	0,10 Euro	1,99 Euro

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen verursacht werden

	Tabletten			
Prednison	PREDNI Tablinen® 20 mg Tabletten	21 Tage	0,13 Euro	2,71 Euro
BSC	Patienten individuell verschieden	21 Tage	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
Docetaxel in Kombination mit Prednisolon [1]				mind. 1.359,67 Euro
Docetaxel in Kombination mit Prednison [2]				mind. 1.360,39 Euro
Docetaxel in Kombination mit Prednison bzw. Prednisolon (Mittelwert aus [1] und [2])				mind. 1.360,03 Euro
¹ Unter der Annahme, dass ein Infusionslösungskonzentrat einmalig bei einem Patient verwendet wird und der Rest verworfen wird.				

Nach Abzug der Rabatte nach SGB V §130, §130a ergeben sich bei einer Behandlung von theoretisch 17 Zyklen (1 Jahr) Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison Kosten von mind. 23.120,51 Euro¹. Dazu muss erwähnt werden, dass auch diese Patienten zusätzlich auch mit supportiven Therapien in Rahmen des BSC behandelt werden. Da jedoch die verschiedenen Therapien, die im Rahmen des BSC verwendet werden, von der primären Therapie – in diesem Fall Docetaxel – abhängig sind, können hier die in vorherigen Abschnitten erhobenen Daten zu Therapien im Rahmen des BSC, nicht verwendet werden. Die Jahrestherapiekosten von mind. 23.120,51 Euro stellen in diesem Fall eine klare Unterschätzung der Kosten, die durch eine Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison entstehen, dar.

Um die Kosten dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den Kosten von Radium-223-dichlorid vergleichen zu können, werden „artifizielle“ Monatstherapiekosten berechnet, indem die Jahrestherapiekosten durch 12 Monate geteilt werden. Daraus ergeben sich für die Kombinationstherapie Docetaxel plus Prednisolon bzw. Prednison Monatstherapiekosten von mind. 1.926,71 Euro, die aufgrund der oben erwähnten Gründen, eine klare Unterschätzung der Monatstherapiekosten darstellen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-51 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder

Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-51: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Radium-223-dichlorid	Patienten mitkastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	Blutentnahme durch Venenpunktion	1 je Injektion	6
		Bestimmung Neutrophile	1	6
		Bestimmung Thrombozyten	1	6
		Bestimmung Hämoglobin	1	6
		Intravenöse Injektion	1	6
		Beratung zur Spermienkonservierung	1	1
		Verwendung effektiver Verhütungsmethoden	nicht quantifizierbar	
Best Supportive Care		nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar	
Best Supportive Care	Patienten mitkastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
Docetaxel	Patienten mitkastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	Prämedikation: Dexamethason, oral	3 x 8 mg je Zyklus	17 Zyklen
		Intravenöse Infusion	1	17
		Beratung zur Spermienkonservierung	1	1
		Verwendung effektiver	nicht quantifizierbar	

		Verhütungsmethoden		
Prednisolon bzw. Prednison		keine	keine	keine
Best Supportive Care		nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-51 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen für Radium-223-dichlorid

Die Angaben in Tabelle 3-51 wurden der Fachinformation von Xofigo® entnommen (1). Als zusätzliche GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der Vergleichstherapie wurden folgende berücksichtigt:

- Blutentnahme durch Venenpunktion sowie Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl, der Thrombozytenzahl und des Hämoglobinwertes (vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe),
- Intravenöse Injektion durch einen Facharzt für Nuklearmedizin oder einen Vertragsarzt, der über eine Genehmigung zur Ausführung und Abrechnung nuklearmedizinischer Leistungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V verfügt (6 Injektionen im Abstand von jeweils 4 Wochen),
- Beratung zur möglichen Konservierung von Spermien (einmalig),
- Verwendung effektiver Verhütungsmethoden (während der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel und bis zu 6 Monate danach).

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen für BSC

Die Darstellung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei BSC ist nicht quantifizierbar, da unter BSC alle Therapien verstanden werden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Somit setzt sich die Therapie mit BSC aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Präparaten, Verfahren und Therapien zusammen und es können nicht einzelne GKV-Leistungen definiert werden, die als zusätzlich notwendig gelten.

Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen für Docetaxel in Kombination mit Prednisolon

Die zusätzlichen GKV-Leistungen von Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison wurden der Fachinformationen von Docetaxel und Prednisolon bzw. Prednison entnommen (12-14).

Zusätzlich zu einem Zyklus Docetaxel in Kombination mit Prednisolon muss 3 mal 8 mg Dexamethason als Prämedikation oral eingenommen werden. Die folgende Tabelle stellt die Übersicht der Apothekenabgabepreis und Festbeträge aller Dexamethason-Präparate (als Tabletten oder Saftlösung) auf dem Markt dar.

Tabelle 3-52: Übersicht der Apothekenabgabepreis und Festbeträge der Dexamethason-Präparate

Artikelname	Menge	Normgröße	Anbietername	Festbetrag (Festbetragsstufe 1)	Apothekenabgabepreis
CORTIDEXASON 0,5 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	13,11 Euro	12,91 Euro
CORTIDEXASON 0,5 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	15,52 Euro	15,07 Euro
CORTIDEXASON 0,5 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	19,12 Euro	18,31 Euro
CORTIDEXASON 1,5 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	15,65 Euro	15,22 Euro
CORTIDEXASON 1,5 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	20,98 Euro	19,65 Euro
CORTIDEXASON 1,5 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	28,73 Euro	27,14 Euro
CORTIDEXASON 4 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	24,28 Euro	24,28 Euro
CORTIDEXASON 4 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	44,95 Euro	44,95 Euro
CORTIDEXASON 4 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	79,21 Euro	79,21 Euro
CORTIDEXASON 8 mg Tabletten	10 St	÷	Dermapharm	21,73 Euro	21,73 Euro
CORTIDEXASON 8 mg Tabletten	20 St	N1	Dermapharm	32,96 Euro	32,70 Euro
CORTIDEXASON 8 mg Tabletten	50 St	N2	Dermapharm	66,78 Euro	66,78 Euro
CORTIDEXASON 8 mg Tabletten	100 St	N3	Dermapharm	123,07 Euro	123,07 Euro
DEXA-CT 4 mg Tabletten	20 St	N1	ABZ Pharma	24,28 Euro	24,25 Euro
DEXA-CT 4 mg Tabletten	50 St	N2	ABZ Pharma	44,95 Euro	44,92 Euro
DEXA-CT 4 mg Tabletten	100 St	N3	ABZ Pharma	79,21 Euro	79,18 Euro
DEXA-CT 8 mg Tabletten	20 St	N1	ABZ Pharma	32,96 Euro	32,69 Euro
DEXA-CT 8 mg Tabletten	50 St	N2	ABZ Pharma	66,78 Euro	66,76 Euro
DEXA-CT 8 mg Tabletten	100 St	N3	ABZ Pharma	123,07 Euro	123,05 Euro
DEXAMETHASON acis 4 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	24,28 Euro	24,28 Euro
DEXAMETHASON acis 4 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	44,95 Euro	44,95 Euro
DEXAMETHASON acis 4 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	79,21 Euro	79,21 Euro
DEXAMETHASON acis 8 mg Tabletten	10 St	÷	Acis	21,73 Euro	21,52 Euro
DEXAMETHASON acis 8 mg Tabletten	20 St	N1	Acis	32,96 Euro	32,70 Euro
DEXAMETHASON acis 8 mg Tabletten	50 St	N2	Acis	66,78 Euro	66,78 Euro
DEXAMETHASON acis 8 mg Tabletten	100 St	N3	Acis	123,07 Euro	123,07 Euro
DEXAMETHASON 0,5 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	13,11 Euro	12,91 Euro
DEXAMETHASON 0,5 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	15,52 Euro	15,07 Euro
DEXAMETHASON 0,5 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	19,12 Euro	18,31 Euro
DEXAMETHASON 1,5 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	15,65 Euro	15,22 Euro
DEXAMETHASON 1,5 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	20,98 Euro	19,65 Euro

Artikelname	Menge	Normgröße	Anbietername	Festbetrag (Festbetragsstufe 1)	Apothekenabgabepreis
Tabletten					
DEXAMETHASON 1,5 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	28,73 Euro	27,14 Euro
DEXAMETHASON 4 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	24,28 Euro	24,26 Euro
DEXAMETHASON 4 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	44,95 Euro	44,95 Euro
DEXAMETHASON 4 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	79,21 Euro	79,21 Euro
DEXAMETHASON 8 mg GALEN Tabletten	20 St	N1	Galenpharma	32,96 Euro	32,69 Euro
DEXAMETHASON 8 mg GALEN Tabletten	50 St	N2	Galenpharma	66,78 Euro	66,78 Euro
DEXAMETHASON 8 mg GALEN Tabletten	100 St	N3	Galenpharma	123,07 Euro	123,07 Euro
DEXAMETHASON 0,5 mg JENAPHARM Tabletten	20 St	N1	Mibe	13,11 Euro	13,11 Euro
DEXAMETHASON 0,5 mg JENAPHARM Tabletten	50 St	N2	Mibe	15,52 Euro	15,52 Euro
DEXAMETHASON 0,5 mg JENAPHARM Tabletten	100 St	N3	Mibe	19,12 Euro	19,12 Euro
DEXAMETHASON 1,5 mg JENAPHARM Tabletten	20 St	N1	Mibe	15,65 Euro	15,65 Euro
DEXAMETHASON 1,5 mg JENAPHARM Tabletten	50 St	N2	Mibe	20,98 Euro	20,61 Euro
DEXAMETHASON 1,5 mg JENAPHARM Tabletten	100 St	N3	Mibe	28,73 Euro	28,73 Euro
DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten	20 St	N1	Mibe	24,28 Euro	24,28 Euro
DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten	50 St	N2	Mibe	44,95 Euro	44,95 Euro
DEXAMETHASON 4 mg JENAPHARM Tabletten	100 St	N3	Mibe	79,21 Euro	79,21 Euro
DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten	10 St	÷	Mibe	21,73 Euro	21,73 Euro
DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten	20 St	N1	Mibe	32,96 Euro	32,70 Euro
DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten	50 St	N2	Mibe	66,78 Euro	66,78 Euro
DEXAMETHASON 8 mg JENAPHARM Tabletten	100 St	N3	Mibe	123,07 Euro	123,07 Euro
DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten	20 St	N1	ratiopharm	24,28 Euro	24,26 Euro

Artikelname	Menge	Normgröße	Anbietername	Festbetrag (Festbetragsstufe 1)	Apothekenabgabepreis
DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten	50 St	N2	ratiopharm	44,95 Euro	44,93 Euro
DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg Tabletten	100 St	N3	ratiopharm	79,21 Euro	79,19 Euro
DEXAMETHASON ratiopharm 8 mg Tabletten	20 St	N1	ratiopharm	32,96 Euro	32,70 Euro
DEXAMETHASON ratiopharm 8 mg Tabletten	50 St	N2	ratiopharm	66,78 Euro	66,77 Euro
DEXAMETHASON ratiopharm 8 mg Tabletten	100 St	N3	ratiopharm	123,07 Euro	123,06 Euro
FORTECORTIN 0,5 Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	13,11 Euro	13,11 Euro
FORTECORTIN 0,5 Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	15,52 Euro	15,52 Euro
FORTECORTIN 0,5 Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	19,12 Euro	19,12 Euro
FORTECORTIN 2 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	16,67 Euro	16,67 Euro
FORTECORTIN 2 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	23,24 Euro	23,24 Euro
FORTECORTIN 2 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	32,61 Euro	32,61 Euro
FORTECORTIN 4 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	24,28 Euro	24,28 Euro
FORTECORTIN 4 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	44,95 Euro	44,95 Euro
FORTECORTIN 4 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	79,21 Euro	79,21 Euro
FORTECORTIN 8 mg Tabletten	20 St	N1	Merck Serono	32,96 Euro	32,96 Euro
FORTECORTIN 8 mg Tabletten	50 St	N2	Merck Serono	66,78 Euro	66,78 Euro
FORTECORTIN 8 mg Tabletten	100 St	N3	Merck Serono	123,07 Euro	123,07 Euro

Quelle: Lauer-Taxe- Datenbank, Stand 01.09.2013

Das preisgünstigste Präparat ist Dexamethason acis® 8 mg Tabletten, 100 Stück (N3). Der geregelte Festbetrag vor und nach Abzug des Apothekenrabatts für dieses Präparat ist 123,07 Euro und 121,27 Euro. Diese werden bei der Berechnung der Therapiekosten für Dexamethason herangezogen.

Für einen Zyklus von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon wird 3 mal 8 mg Dexamethason verabreicht. Die Therapiekosten von Dexamethason für einen Zyklus von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon betragen jeweils 3,69 Euro und 3,64 Euro (vor und nach Abzug des Apothekenrabatts).

Die Jahrestherapiekosten von Dexamethason werden berechnet, indem die Therapiekosten pro Behandlungszyklus mit der Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr multipliziert werden. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten von 62,73 bzw. 61,88 Euro, jeweils vor und nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Dazu werden auch folgende zusätzliche GKV-Leistungen für Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison berücksichtigt:

- Intravenöse Infusion unter der Aufsicht eines qualifizierten Onkologen (17 Infusionen pro Jahr, 1 pro Zyklus),
- Beratung zur möglichen Konservierung von Spermien (einmalig),
- Verwendung effektiver Verhütungsmethoden (während der Therapie mit Docetaxel und bis zu 6 Monate danach).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-53 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-51 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-53: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Blutentnahme durch Venenpunktion ¹	0,00 Euro
Bestimmung Neutrophile	0,25 bis 0,60 Euro
Bestimmung Thrombozyten	0,25 Euro
Bestimmung Hämoglobin	0,25 Euro
Intravenöse Injektion	32,71 Euro pro Injektion + 8,80 Euro pro Quartal ²
Beratung zur Spermienkonservierung ¹	0,00 Euro
Verwendung effektiver Verhütungsmethoden	nicht quantifizierbar
Prämedikation Dexamethason	3,64 Euro
Intravenöse Infusion	5,66 Euro pro Infusion + (28,37 Euro + 168,62 Euro einmalig) ³
Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 11/2013, Online-Version. Einheitlicher Punktwert für 2013 = 0,10 Euro.	
¹ In Versichertenpauschale enthalten	
² Die Kosten setzen sich aus Kosten zu den EBM-Ziffern 17210 (je Quartal abgerechnet) und 17372 (je Behandlung abgerechnet) zusammen = 32,71 Euro pro Injektion + 8,80 Euro pro Quartal	
³ Die Kosten setzen sich aus Onkologiepauschalen gemäß der Onkologie-Vereinbarung der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe 86512 und 86516 (einmal pro Patient abgerechnet) und der EBM Ziffer 2100 (je Infusion) zusammen = 28,37 Euro (einmal pro Patient abgerechnet) + 168,62 Euro (einmal pro Patient abgerechnet) + 5,66 Euro (pro Infusion) zusammen	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-53 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-53 aufgeführten Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden mithilfe der aktuellen Version des veröffentlichten Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) aus dem Jahr 2013 berechnet (Stand 11/2013, Online-Version). Es wurden folgende Werte zugrunde gelegt:

Blutentnahme durch Venenpunktion: Diese Leistung ist in der Grundpauschale für Fachärzte der Inneren Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie

(EBM 13491 und 13492) sowie in der Grundpauschale für Urologen (EBM 26211 und 26212) und Nuklearmediziner (EBM-Ziffer 17210) enthalten und wird somit nicht berücksichtigt. Gleiches gilt für die Kosten der Beratung zur Spermienkonservierung.

Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl: Die EBM-Ziffern zu dieser Leistung sind 32036 oder 32121. Die Kosten pro Einheit belaufen sich auf 0,25 Euro bzw. 0,60 Euro.

Bestimmung der Thrombozytenzahl: Die EBM-Ziffer zu dieser Leistung ist 32037. Die Kosten pro Behandlungseinheit betragen 0,25 Euro.

Bestimmung des Hämoglobinwertes: Die EBM-Ziffer zu dieser Leistung ist 32038. Die Kosten pro Behandlungseinheit betragen 0,25 Euro.

Intravenöse Injektion: Die EBM-Ziffern zu dieser Leistung sind 17372 und 17210. Die Kosten pro Behandlungseinheit belaufen sich auf 32,71 Euro pro Injektion und zusätzlich 8,80 Euro pro Quartal.

Beratung zur möglichen Konservierung von Spermien: Diese Leistung ist bereits in der Grundpauschale für Fachärzte der Inneren Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie (EBM-Ziffern 13491 und 13492) sowie in der Grundpauschale für Urologen (EBM-Ziffern 26211 und 26212) und Nuklearmediziner (EBM-Ziffer 17210) bereits enthalten. Die Kosten pro Behandlungseinheit betragen demnach 0,00 Euro.

Verwendung effektiver Verhütungsmethoden: Es liegt keine EBM-Ziffer für diese Leistung vor. Die Kosten zu dieser Leistung sind demnach nicht quantifizierbar.

Intravenöse Infusion unter der Aufsicht eines qualifizierten Onkologen: Die Pauschalen wurden aus der Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen) entnommen (44). Die Onkologie-Vereinbarung der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe wurde für die Berechnung der Kosten verwendet (45). Die Kosten setzen sich aus den Onkologiepauschalen 86512 (Behandlung solider Tumore) und 86516 (Zuschlag für intravasale zytostatische Tumorthherapie), die einmal pro Patient abgerechnet werden und der EBM Ziffer 2100 (für intravenöse Infusionen), die einmal pro Infusion abgerechnet wird, zusammen. So ergeben sich pro Patient einmalig 28,37 Euro für die Behandlung solider Tumore + 168,62 Euro als Zuschlag für intravasale zytostatische Tumorthherapie. Pro Infusion lassen sich zusätzlich 5,66 Euro berechnen.

Geben Sie in Tabelle 3-54 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-51 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-53 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-21 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-54: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten- gruppe insgesamt in Euro
Radium-223-dichlorid	Zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	Blutentnahme durch Venenpunktion ¹	0,00 Euro	0,00 Euro
		Bestimmung Neutrophile	1,50 bis 3,60 Euro	33.960 bis 81.504 Euro
		Bestimmung Thrombozyten	1,50 Euro	33.960 Euro
		Bestimmung Hämoglobin	1,50 Euro	33.960 Euro
		Intravenöse Injektion	213,80 Euro	4.840.432 Euro
		Beratung zur Spermienkonservierung ¹	0,00 Euro	0,00 Euro
		Verwendung effektiver Verhütungsmethoden	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
Best Supportive Care	Zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
Docetaxel + Prednisolon bzw. Prednison + BSC	Zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen.	Prämedikation: Dexamethason, oral	61,88 Euro	1.400.963 Euro
		Intravenöse Infusion	293,21 Euro	6.638.274 Euro
		Beratung zur Spermienkonservierung ¹	0,00 Euro	0,00 Euro

		Verwendung effektiver Verhütungs- methoden	nicht quantifizierbar	nicht quantifizierbar
¹ in Versichertenpauschale enthalten				

Die Zusatzkosten der zusätzlichen GKV-Leistungen pro Patient wird berechnet, indem die Anzahl an notwendigen Leistungen pro Jahr aus Tabelle 3-51 mit den jeweiligen Kosten pro Leistung aus Tabelle 3-53 multipliziert werden.

Um die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe pro Jahr zu ermitteln, werden die Zusatzkosten pro Patient und Jahr mit der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation multipliziert. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.3 berechnet und wurde im Jahr 2013 in Deutschland auf 22.640 Patienten eingeschätzt. Von einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid könnten sämtliche Patienten der Zielpopulation von profitieren, sodass die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der gesamten Zielpopulation von 22.640 Patienten entspricht (siehe Abschnitt 3.2.4).

Gesamtkosten für zusätzliche GKV-Leistungen für Radium-223-dichlorid

Im Jahr ergeben sich pro Patient unter Behandlung mit Radium-223-dichlorid Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen von 218,30 Euro bis 220,40 Euro pro Jahr, während sich für die gesamte Zielpopulation 4.942.312,00 Euro bis 4.989.856,00 Euro pro Jahr berechnen lassen.

Gesamtkosten für zusätzliche GKV-Leistungen für BSC

Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen sind für BSC nicht quantifizierbar.

Gesamtkosten für zusätzliche GKV-Leistungen für Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison

Im Jahr ergeben sich pro Patient unter Behandlung mit Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Höhe von 355,09 Euro pro Jahr, während für die gesamte Zielpopulation Kosten von 8.039.237,60 Euro pro Jahr entstehen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-55 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-21, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-22) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Radium-223-dichlorid in Kombination mit BSC und den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden durch die Zusammenführung der Jahreskosten der einzelnen Therapien und der Jahreskosten der zusätzlichen GKV-Leistungen berechnet.

Die Jahrestherapiekosten für die GKV für die gesamte Zielpopulation bzw. Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich durch Multiplikation der Kosten pro Patient mit der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde in Abschnitt 3.2.3 berechnet und wurde im Jahr 2013 in Deutschland auf 22.640 Patienten eingeschätzt (siehe Tabelle 3-21). Von einer Behandlung mit Radium-223-dichlorid können sämtliche Patienten der Zielpopulation von Radium-223-dichlorid profitieren, sodass die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen der gesamten Zielpopulation von 22.640 Patienten entspricht (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-55: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ¹
Radium-223-dichlorid + BSC	Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	Kosten von Radium-223-dichlorid (6 Zyklen): 39.191 Euro	Kosten von Radium-223-dichlorid (6 Zyklen): 887.294.654 Euro
		Kosten von BSC (12 Monate): 1.198 bis 34.345 Euro	Kosten von BSC (12 Monate): 27.116.381 bis 771.572.611 Euro
		Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 218 bis 220 Euro	Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 4.942.312 bis 4.989.856 Euro
		Gesamtkosten: max. 40.607 bis 73.757 Euro ²	Gesamtkosten: max. 919.353.347 bis 1.669.857.122 Euro ²
Best Supportive Care	Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	Kosten der Therapie: (12 Monate): 1.198 bis 34.345 Euro	Kosten der Therapie: (12 Monate): 27.116.381 bis 771.572.611 Euro
		Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar	Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: nicht quantifizierbar

¹ Inkongruenzen in Zahlen können durch Rundungen entstehen

		Gesamtkosten: 1.198 bis 34.345 Euro	Gesamtkosten: 27.116.381 bis 771.572.611 Euro
Docetaxel + Prednisolon bzw. Prednison + BSC	Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen	Kosten der Therapie (17 Zyklen): 23.121 Euro	Kosten der Therapie (17 Zyklen): 523.448.120 Euro
		Kosten von BSC (12 Monate): nicht quantifizierbar	Kosten von BSC (12 Monate): nicht quantifizierbar
		Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 355 Euro	Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen: 8.039.238 Euro
		Gesamtkosten: mind. 23.476 Euro ³	Gesamtkosten: mind. 531.487.358 Euro ³
<p>¹ Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>² Diese Werte könnten eine Überschätzung der für die GKV entstehenden Kosten sein, da der Einheitlichkeit halber die BSC-Kosten auf 12 Monate hochgerechnet wurden.</p> <p>³ Diese Werte stellen eine klare Unterschätzung der realen Kosten für die GKV dar, da auch Docetaxel-Patienten im klinischen Alltag zusätzlich mit supportiven Therapien in Rahmen des BSC behandelt werden.</p>			

Es sei darauf hingewiesen, dass bei Patienten, die BSC oder Docetaxel in Kombination mit Prednison bzw. Prednisolon erhalten, haben im Vergleich zu Patienten die Radium-223-dichlorid erhalten, ein deutlich höheres Risiko skelettale Ereignissen zu entwickeln haben. Dies verursacht zusätzliche GKV-Leistungen z. B. in der Form von orthopädischen Stabilisierungen von Frakturen oder Behandlungen von Rückenmarkskompressionen, sodass die finalen Kosten dieser beiden Gruppen deutlich höher sind als in Tabelle 3-53 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers kann jedoch die Anzahl der skelettalen Ereignisse in den verschiedenen Patientengruppen nicht quantifiziert werden, sodass diese in der Berechnung der Gesamtkosten der Therapien nicht berücksichtigt werden konnten.

Dazu sollte auch erwähnt werden, dass in der Docetaxel Gruppe die zusätzlich entstehenden BSC-Kosten nicht quantifiziert werden konnten. Aufgrund des starken Nebenwirkungsspektrums von Docetaxel wird davon ausgegangen, dass die zusätzlich entstehenden BSC-Kosten die realen Kosten dieser Therapie signifikant steigern würden.

Auf der anderen Seite wird erwartet, dass die realen BSC-Kosten für Patienten, die mit Radium-223-dichlorid behandelt werden, deutlich niedriger sind als in diesem Dossier berechnet. Der Grund dafür ist die lokale Aktion auf die Knochenmetastasen und die dadurch bedingte Verzögerung der skelettalen Ereignisse in der Zeit, die Reduktion der durch Metastasen verursachten Schmerzen und das gut verträgliche Nebenwirkungsprofil (siehe Modul 4). So stellen die in Tabelle 3-53 berechneten Kosten für Radium-223-dichlorid eine deutliche Überschätzung der realen Kosten dieser Therapie dar.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2 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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Folgenden werden die Versorgungsanteile zu Xofigo[®] sowie zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien Best-Supportive-Care und Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison dargestellt. Eine Prognose der Versorgungsanteile von Radium-223-dichlorid innerhalb des dargelegten Anwendungsgebietes ist allein aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 geschilderten Unschärfen hinsichtlich der Zahlen zur Prävalenz des mCRPC äußerst schwierig; die folgenden Angaben sind daher mit Vorsicht zu betrachten.

BSC und Docetaxel in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison wurden im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt (46). Eine Therapie mit BSC innerhalb des Anwendungsgebietes beinhaltet verschiedene medikamentöse Therapien sowie perkutane Bestrahlung und β -Strahlen emittierende Radionuklidtherapien (siehe Abschnitt 3.1). Diese therapeutischen Maßnahmen werden individuell verordnet und eingesetzt. Daher können die Versorgungssituation, der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen sowie Therapieabbrüche von BSC nicht abgeschätzt werden.

Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

Primäres Ziel der Behandlung mit Radium-223-dichlorid ist – unabhängig davon, ob die Patienten bereits mit einer Chemotherapie behandelt wurden – das Überleben zu verlängern und zusätzlich die durch die Metastasen verursachten Schmerzen und Knochenbrüche zu vermeiden. Mit diesen Behandlungsschwerpunkten kann potenziell das gesamte Kollektiv von Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen in Deutschland mit Radium-223-dichlorid behandelt werden.

Im Indikationsgebiet „kastationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen“ können Patienten in erster Linie mit Docetaxel, Abirateronacetat und BSC, sowie auch mit Radium-223-dichlorid behandelt werden. Nachdem ein Patient mit mCRPC nach Chemotherapie mit Docetaxel progredient wird, kann es in zweiter Linie – abgesehen von BSC und Radium-223-dichlorid – auch mit Abirateronacetat bzw. Cabazitaxel behandelt werden. Gegenüber BSC wurde diesen Wirkstoffen in den Nutzenbewertungen des G-BA ein beträchtlicher bzw. geringer

Zusatznutzen zugeordnet (47, 48). Bedingt durch die Vielzahl an neuen Therapieoptionen unterliegt die Therapie des mCRPCs zurzeit einem Umbruch, bei dem der Stellenwert und die optimale Sequenz für den Einsatz der Medikamente erst noch ermittelt werden muss. Es wird mit einer signifikanten Marktausweitung von Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel und Sipuleucel-T gerechnet – die Verteilung der Versorgungsanteile ist sehr schwer abzuschätzen.

Eine Darstellung der Therapieoptionen für Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen ist Abbildung 3-6 zu entnehmen. Prozentuale Anteile der Patienten, die mit den verschiedenen Therapien behandelt werden, stehen jedoch zur Zeit der Erstellung dieses Dossiers nicht zur Verfügung.

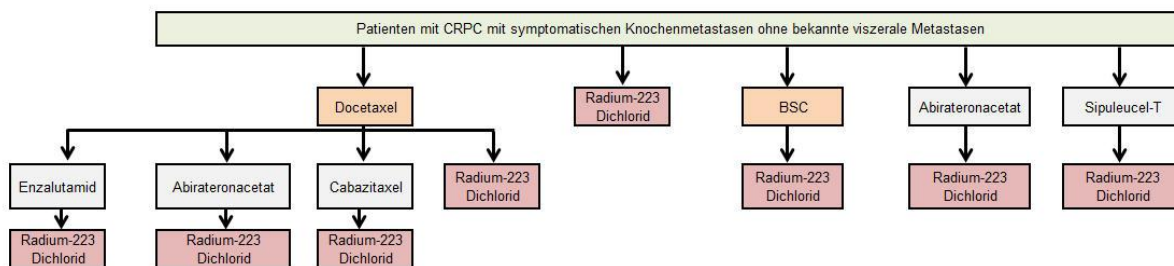


Abbildung 3-6: Therapieoptionen für Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen

Unter der Voraussetzung, dass die Anzahl der am Prostatakarzinom erkrankten Patienten in Deutschland über die nächsten 10 Jahre nur gering ansteigt (siehe Tabelle 3-20), wird in den nächsten 5 Jahren nicht mit einer signifikanten Marktausweitung, in Bezug auf die Anzahl der Patienten, gerechnet. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass es aufgrund der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Limitationen nicht möglich ist die Entwicklung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in den nächsten 10 Jahren zu bestimmen.

Die Abschätzung der Versorgungsanteile von Radium-223-dichlorid in den nächsten 5 Jahren basiert auf einer internen Marktforschungsanalyse, laut der Radium-223-dichlorid Versorgungsanteile von anderen Therapien in den nächsten Jahren langsam übernehmen wird.

Kontraindikationen, Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

Die Kontraindikation „Schwangerschaft“ ist als einzige Kontraindikation in der Fachinformation von Xofigo® angegeben. Da jedoch nur Männer für eine Behandlung mit Xofigo® in Frage kommen, können aus der in Abschnitt 3.2.3 berechneten Zielpopulation keine Patienten aufgrund dieser Kontraindikation ausgeschlossen werden. Somit ergeben sich keine Auswirkungen auf die Versorgungsanteile. Aufgrund der potenziellen Auswirkungen von Xofigo® auf die Spermatogenese sollten laut Fachinformation Patienten, die mit Xofigo® therapiert werden, eine effektive Verhütungsmethode während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung verwenden.

Evidenz über Patientenpräferenzen für Therapien mit einer kürzeren Infusionszeit wurde in einer randomisierten Studie in Australien erhoben, in der Patienten mit mehrfachem Myelom, Brust-, oder Prostatakarzinom und Knochenmetastasen eingeschlossen wurden (49, 50). Gemäß der Fachinformation sollte Xofigo® als Injektion bis zu einer Minute lang verabreicht werden, während die zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel als einstündige Infusion administriert werden sollte (14). Wenn zusätzlich das starke Nebenwirkungsspektrum von Docetaxel (siehe Abschnitt 3.2.1) in Betracht gezogen wird, kann davon ausgegangen werden, dass Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen tendenziell Xofigo® – mit einer kürzerer Verabreichungszeit und geringeren Nebenwirkungen – über Docetaxel präferieren.

Anteil der Patienten mit Therapieabbrüchen

Der Anteil der Patienten unter Behandlung mit Radium-223-dichlorid, die die Therapie frühzeitig abbrechen, wird der Zulassungsstudie ALSYMPCA entnommen. Hierbei haben insgesamt 16% der Patienten frühzeitig die Studientherapie abgebrochen.

Um den Anteil der Patienten unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel, die die Behandlung frühzeitig abbrechen, zu bestimmen, wurde der qualitative indirekte Vergleich in Modul 4 unter Abschnitt 4.3.2.1 herangezogen. Daraus ergibt sich ein Anteil von 17,09% Therapieabbrüchen für Docetaxel-behandelte Patienten. Aufgrund der großen Heterogenität der Studien ($p < 0,0001$) sollten diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht betrachtet werden.

Versorgung im ambulanten und stationären Bereich

Laut Fachinformation kann die Behandlung mit Xofigo® im ambulanten sowie im stationären Sektor stattfinden. Im Versorgungsalltag sollte es Patienten während der Palliativversorgung möglich sein, das soziale bzw. häusliche Umfeld zu erhalten. Die klare Präferenz der Mehrheit der Patienten für eine ambulante Behandlung, wird von der Studie des *Redcliffe-Caboolture Health Services District* aus dem Jahr 2003 belegt (50). Es wird daher davon ausgegangen, dass Xofigo® in der Versorgung überwiegend ambulant eingesetzt wird, weitere Evidenz dazu lässt sich jedoch nicht identifizieren.

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.

Nicht zutreffend. Es ergeben sich keine Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

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). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten von Radium-223-dichlorid

Die Behandlungsdauer und der Behandlungsmodus sind der Fachinformation für Xofigo[®] entnommen. Der Herstellerabgabepreis wurde zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht bei der IFA GmbH eingetragen und wurde aus diesem Grund aus internen BAYER Quellen entnommen.

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten von BSC

Die Jahrestherapiekosten für BSC wurden separat für medikamentöse- und nicht medikamentöse Therapien ermittelt:

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der Medikamente im Rahmen von BSC

Behandlungsdauer und Verbrauch

Die Behandlungsdauer, der Anteil der Patienten unter Behandlung und die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe wurden mittels einer Expertenbefragung erhoben (für weitere Informationen, siehe Modul 5).

Jahrestherapiekosten

Für die Quantifizierung der Jahrestherapiekosten des BSC im Rahmen der Behandlung des CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen wurden folgende Informationsquellen verwendet:

Für die aus den Expertenbefragungen ermittelten Wirkstoffe, die im Rahmen von BSC verschrieben werden, wurden die zugehörigen siebenstelligen ATC-Codes mithilfe der Gelben Liste ermittelt. Um den am häufigsten verschriebenen Wirkstoff aus den jeweiligen Wirkstoffklassen zu identifizieren, wurden die Experten befragt.

Das Präparat eines Wirkstoffs mit den geringsten Tagestherapiekosten wurde als das Leitpräparat dieses Wirkstoffs definiert. Die Apothekenverkaufspreise bzw. Festbeträge und Darreichungsformen der einzelnen Präparate wurden aus der Lauer-Taxe-Datenbank entnommen (51). Die Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC erfolgte unter Berücksichtigung der Apothekenverkaufspreise, der Festbeträge und der jeweils geltenden gesetzlichen Rabatte der Leitpräparate aus der Lauer-Taxe-Datenbank (51).

Die Informationsbeschaffung für die Quantifizierung der Kosten von BSC im Rahmen der Therapie des CRPC und Knochenmetastasen wird in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 3-56 : Verwendete Informationsquellen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von BSC

Quelle	Erhaltene Information
Fachinfo-Service über Rote Liste (42)	Fachinformationen
Lauer-Taxe-Datenbank (51)	Apothekenverkaufspreise, Abgabeform, Festbeträge, gesetzlich vorgeschriebene Rabatte

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten der nicht-medikamentösen Therapien im Rahmen von BSC

Der Behandlungsmodus und -dauer von perkutaner Bestrahlung und einer Therapie mit β -Strahlen emittierenden Radionukliden wurden durch die Befragung von Fachexperten erhoben. Die Therapiekosten wurden anhand des EBM-Katalogs ermittelt.

Quantifizierung der Jahrestherapiekosten von Docetaxel in Kombination mit Prednisolon

Der Behandlungsmodus und -dauer von Docetaxel und Prednisolon wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Die Festbeträge, Apothekenabgabepreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der Lauer-Taxe-Datenbank (Online-Version, 20.09.2013) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xofigo®. 2013. November 2013.
2. Cheong K, Chrystal K, Spicer J, Harper P. A single centre retrospective review of oral cyclophosphamide in hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(16S (June 1 Supplement)).
3. Nelius T, Klatter T, de Riese W, Haynes A, Filleur S. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone-refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2009;27.
4. Pecora A, Richter F, Pavlick A, Lanteri V, Scheuch J, Levy S, et al. Treatment of Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer with Ketoconazole, Hydrocortisone, and Cyclophosphamide. *The prostate Journal*. 2001;3(2).
5. Lord R, Nair S, Schache A, Spicer J, Somaiyah N, Khoo V, et al. Low Dose Metronomic Oral Cyclophosphamide for Hormone Resistant Prostate Cancer: A Phase II Study. *The Journal of urology*. 2006;177.
6. Nicolini A, Mancini P, Ferrari P, Anselmi L, Tartarelli G, Bonazzi V, et al. Oral low-dose cyclophosphamide in metastatic hormone refractory prostate cancer (MHRPC). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58.
7. Glode M, Barqawi A, Crighton F, Crawford D, Kerbel R. Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Dexamethasone for Prostate Carcinoma. *Cancer*. 2003;98(8).
8. Hellerstedt B, Pienta K, Redman B, Esper P, Dunn R, Fardig J, et al. Phase II Trial of Oral Cyclophosphamide, Prednisone and Diethylstilbestrol for Androgen-Independent Prostate Carcinoma. *Cancer*. 2003;98(8).
9. Raghavan D, Cox K, Pearson B, Coorey G, Rogers J, Hunter Watt W, et al. Oral Cyclophosphamide for the Management of Hormone-refractory Prostate Cancer. *British Journal of Urology*. 1993;72.
10. Daliani D, Assikis V, Tu S, Papandreou C, Pagliaro L, Holtkamp T, et al. Phase II Trial of Cyclophosphamide, Vincristine, and Dexamethasone in the Treatment of Androgen-Independent Prostate Carcinoma. *Cancer*. 2002;97(3).

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Protonentherapie Indikation: Prostatakarzinom. 2008.
12. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednisolon-ratiopharm. 2010.
13. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten. 2012.
14. Bendalis GmbH. Fachinformation BENDADOCEL 20 mg/ml. 2011. Juni 2011.
15. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten - Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. 2009.
16. Mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Cutason®. 2011. April 2011.
17. Horizon Pharma GmbH. Fachinformation Lodotra®. 2012. Juni 2012.
18. Trommsdorff GmbH & Co. KG. Fachinformation Rectodelt® 100. 2013. Februar 2013.
19. Baxter GmbH. Fachinformation Endoxan 2008.
20. TEVA GmbH. Fachinformation Mitoxantron Teva® 2 mg/ml Injektionslösung. 2012. Februar 2012.
21. Cell pharm GmbH. Fachinformation Cellmustin® 140 mg/280 mg Hartkapseln. 2011. Juni 2011.
22. PHARMACIA GmbH. Fachinformation ESTRACYT®/ESTRACYT® 300 mg. 2012. Februar 2012.
23. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat. 2012. September 2012.
24. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Profact® Depot 9,45mg 3-Monatsimplantat. 2012. August 2012.
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Profact® pro injectione 1,05mg/ml Injektionslösung. 2012. September 2012.
26. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. 2012. Oktober 2012.
27. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 10,8 mg. 2013. März 2013.
28. Orion Pharma GmbH. Fachinformation Vantas 50 mg Implantat. 2012. April 2012.
29. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone® Monats-Depot 3,75 mg. 2012. Dezember 2012.
30. Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Enantone® 11,25 mg 3-Monats-Depot. 2001. Dezember 2012.
31. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 3,75 mg. 2013. Februar 2013.
32. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 11,25 mg. 2013. Februar 2013.
33. Ferring GmbH. Fachinformation DECAPEPTYL® N 3,75mg. 2012. August 2012.
34. Apogepha Arzneimittel GmbH. Fachinformation Androcal® 150 mg Filmtabletten. 2009. Januar 2009.
35. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Zometa® 4 mg/100 ml. 2012. Oktober 2012.
36. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Novalgin® Tropfen. 2013. Februar 2013.
37. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Metamizol AbZ 500 mg Tabletten. 2012. Dezember 2012.
38. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Novalgin® akut Brausetabletten. 2013. Februar 2013.
39. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Novalgin® Filmtabletten. 2013. Februar 2013.
40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Novalgin® Zäpfchen für Erwachsene, Novalgin® Zäpfchen für Kinder. 2013. Februar 2013.

41. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Novalgin® 1 g-Injektionslösung, Novalgin® 2,5 g-Injektionslösung. 2013. Februar 2013.
42. Rote Liste® Service GmbH. ROTE LISTE®-Online. 2013 [cited 2013]; Available from: <http://www.rote-liste.de/>.
43. Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie. Daten und Fakten - Strahlentherapie in Zahlen (Stand 2011). 2013.
44. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen), (2012).
45. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV), (2011).
46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-070, Radium-223 zur Behandlung von Knochenmetastasen bei Prostatakarzinom. 2013.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Abirateronacetat. BAnz AT 02.05.2012 B3. 2012 16.04.2013. Available from: https://http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf.
48. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Cabazitaxel - BAnz AT 11.05.2012 B1. 2012. Available from: https://http://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=e4644f77020eb81c75b6dd80117104ea&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=a83435503de22310&fts_search_list.destHistoryId=32217.
49. Joseph D, Chern B, Pittman K, Richardson G, Shou M, Kirkman M, et al. Abstract 5114: An assessment of patient preferences for intravenous zoledronic acid or pamidronate in patients commencing bisphosphonate therapy for malignant disease in bone. . Blood [Internet]. 2002 10.07.2013; 100(11).
50. Redcliffe-Caboolture Health Services District. Cancer patients with bone complications overwhelmingly prefer infusion of zoledronic acid over pamidronate. 2003 10.07.2013.
51. WEBAPO® InfoSystem [database on the Internet]. 2013. Available from: <http://www.lauer-fischer.de>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind im Folgenden der Fachinformation von Xofigo® entnommen (1).

Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen

Xofigo® darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitte 4.2 und 6.6 der Fachinformation) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von autorisierten Personen in dafür vorgesehenen klinischen Bereichen entgegengenommen, gehandhabt und angewendet werden. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen. Xofigo® muss unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen gehandhabt werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Strahlenschutz

Die mit dem Zerfall von Radium-223-dichlorid und dessen Tochternukliden verbundene Gammastrahlung ermöglicht die Radioaktivitätsmessung von Xofigo® und den Nachweis von Kontaminationen mit herkömmlichen Instrumenten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für Andere aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung bzw. durch Kontamination durch Verschütten von Urin, durch Stuhl, Erbrochenes usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Materialien wie z. B. Bettwäsche, die mit solchen Körperflüssigkeiten in Kontakt kommen können, ist Sorgfalt notwendig. Obwohl Radium-223 in erster Linie ein

Alphastrahler ist, tritt beim Zerfall von Radium-223 und dessen radioaktiven Tochternukliden Gamma- und Betastrahlung auf. Die im Zusammenhang mit der Handhabung der Patientendosen verbundene externe Strahlenexposition ist im Vergleich zu anderen radioaktiven Arzneimitteln für therapeutische Zwecke deutlich geringer, da die angewendete Radioaktivität normalerweise weniger als 8 MBq beträgt. Gemäß dem ALARA Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“, d. h. so wenig wie vernünftigerweise erreichbar) wird zur Minimierung der Strahlenexposition empfohlen, die in Bereichen mit radioaktiver Strahlung verbrachte Zeit zu minimieren, den Abstand zu Strahlungsquellen zu maximieren und eine angemessene Abschirmung zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Alle in Verbindung mit der Zubereitung oder Anwendung von Xofigo® verwendeten Materialien müssen als radioaktiver Abfall behandelt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Das Behandlungsschema für Xofigo® umfasst eine Aktivität von 50 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurden nicht untersucht. Einzelheiten zur Berechnung des anzuwendenden Volumens, siehe Abschnitt 12 der Fachinformation.

Dosierungsanpassungen

In der Fachinformation von Xofigo® werden keine Dosierungsanpassungen vorgegeben.

Art der Anwendung

Xofigo® ist zur intravenösen Anwendung. Es muss langsam injiziert werden (im Allgemeinen bis zu 1 Minute). Der intravenöse Zugang oder die Kanüle müssen vor und nach der Injektion von Xofigo® mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Weitere Hinweise zur Anwendung von Xofigo® siehe Abschnitte 6.6 und 12 der Fachinformation.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Knochenmarksuppression

Bei Patienten, die Xofigo® erhielten, wurde von Knochenmarksuppression, insbesondere Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Deshalb ist zu Behandlungsbeginn und vor jeder Dosisgabe von Xofigo® eine hämatologische Untersuchung der Patienten durchzuführen. Vor der ersten Anwendung sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und die Hämoglobinkonzentration $\geq 10,0$ g/dl betragen. Vor den nachfolgenden

Anwendungen sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ betragen. Im Falle, dass sich diese Werte trotz angemessener Behandlung entsprechend dem Therapiestandard nicht innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Anwendung von Xofigo® wieder erholen, darf die Behandlung mit Xofigo® nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie und/oder externer Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) oder Patienten mit Prostatakarzinom mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (extent of disease 4, EOD4; „Superscan“) sind mit Vorsicht zu behandeln. Bei diesen Patienten wurde während der Phase-III-Studie eine erhöhte Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen wie z. B. Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Wirksamkeit und Sicherheit zytotoxischer Chemotherapien, die nach einer Behandlung mit Xofigo® durchgeführt werden, sind nicht erwiesen. Die begrenzt verfügbaren Daten zeigen, dass Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Xofigo® erhielten, ein ähnliches hämatologisches Profil aufwiesen wie Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Placebo erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wurden nicht untersucht. Aufgrund der Ausscheidung von Xofigo über den Stuhl kann die radioaktive Strahlung zu einer Verschlimmerung akut entzündlicher Darmerkrankungen führen. Xofigo® sollte bei Patienten mit akut entzündlichen Darmerkrankungen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

Rückenmarkskompression

Bei Patienten mit unbehandelter drohender oder bestehender Rückenmarkskompression ist die Behandlung gemäß dem klinisch indizierten Therapiestandard abzuschließen, bevor die Behandlung mit Xofigo® begonnen oder wieder aufgenommen wird.

Knochenfrakturen

Bei Patienten mit Knochenfrakturen müssen die Frakturen orthopädisch stabilisiert werden, bevor die Behandlung mit Xofigo® begonnen oder wieder aufgenommen wird.

Osteonekrose des Kiefers

Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten und Xofigo behandelt werden, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers nicht ausgeschlossen werden. In der Phase-III-Studie wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers bei 0,67 % der Patienten (4/600) im Xofigo-Arm verglichen mit 0,33 % der Patienten (1/301) im Placebo-Arm berichtet. Allerdings waren alle Patienten mit Osteonekrose des Kiefers vorausgehend oder

gleichzeitig mit Bisphosphonaten (z. B. Zoledronsäure) und vorheriger Chemotherapie (z. B. Docetaxel) behandelt worden.

Sekundäre maligne Neoplasien

Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Daher kann die langfristige kumulative Strahlenexposition mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren bisher keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Je nach appliziertem Volumen kann dieses Arzneimittel bis zu 2,35 mmol (54 mg) Natrium pro Dosis enthalten. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da Wechselwirkungen mit Calcium und Phosphat nicht ausgeschlossen werden können, sollte eine zusätzliche Zufuhr dieser Substanzen und/oder von Vitamin D einige Tage vor Beginn der Behandlung mit Xofigo[®] unterbrochen werden.

Eine begleitende Chemotherapie zusammen mit Xofigo[®] kann die Knochenmarksuppression verstärken (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer begleitenden Chemotherapie zusammen mit Xofigo[®] ist nicht erwiesen.

Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über versehentliche Überdosierungen von Xofigo[®] im Rahmen von klinischen Studien vor.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung auf mögliche hämatologische und gastrointestinale Toxizität eingeleitet werden.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurden Einzeldosen Xofigo[®], die eine Aktivität von bis zu 250 kBq pro kg Körpergewicht enthielten, untersucht und dabei keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

Gegenanzeigen

Es sind keine Kontraindikationen zur Anwendung von Xofigo[®] bekannt.

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

Die Zielpopulation (Anwendungsgebiet) weicht nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ab. In der Fachinformation sind allerdings folgende besondere Anforderungen im Anwendungsgebiet für spezielle Patientenpopulationen beschrieben:

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion mit Xofigo[®] durchgeführt.

Aufgrund der potenziellen Auswirkungen der radioaktiven Strahlung auf die Spermatogenese sollten Männer angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Xofigo[®] zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Xofigo[®] ist bei Frauen nicht indiziert. Xofigo darf entsprechend auch nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Xofigo[®] auf die menschliche Fertilität vor. Gemäß tierexperimenteller Studien besteht ein potenzielles Risiko, dass die radioaktive Strahlung von Xofigo[®] unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität haben könnte (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung zur Konservierung von Spermien beraten lassen.

Patientengruppen

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten in der Phase-III-Studie festgestellt. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo[®] wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Da Radium-223-dichlorid weder in der Leber abgebaut noch über die Galle ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid beeinflusst. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In der klinischen Phase-III-Studie wurden zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance [CLCR]: 50 bis 80 ml/min) und normaler Nierenfunktion keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit

beobachtet. Zu Patienten mit mäßig schwerer (CLCR: 30 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Zu Patienten mit schwerer (CLCR < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor. Da die Ausscheidung über den Urin jedoch nur minimal ist und der größte Teil der Elimination mit dem Stuhl erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid beeinflusst. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Es gibt im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom keinen relevanten Nutzen dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Zulassungsinhaber muss die im Risk Management Plan (Modul 1.8.2 des Zulassungsdossiers) beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten durchführen.

Weitere Maßnahmen als die routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten zur Risikominimierung sind für Xofigo® nicht vorgesehen.

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

Nicht zutreffend, da keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels existieren und die Zielpopulation (Anwendungsgebiet) nicht von der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweicht.

3.4.3 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.

Wie bei jedem Arzneimittel erfordern die identifizierten und potenziellen Risiken von Xofigo® eine sorgfältige Abwägung von Risiko und Nutzen bei jedem einzelnen Patienten. Die Informationen über Xofigo® in der Fachinformation und die entsprechenden nationalen Angaben wie Indikationen, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen bilden eine solide Basis für eine individuelle Abwägung von Risiko und

Nutzen durch medizinisches Fachpersonal und Patienten. Auf diese Weise tragen sie zur Minimierung des Risikos durch die Anwendung von Xofigo® bei.

Es wurden für Xofigo® keine Sicherheitsprobleme erkannt, die über die vorliegenden Informationen in der vorgeschlagenen Fach- und Patienteninformation für medizinisches Fachpersonal und Patienten hinaus zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.

Tabelle 3-57: Tabellarische Zusammenstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Myelotoxizität mit der Folge einer Verminderung der geformten Bestandteile des Blutes</p>	<p>Bei Patienten, die Xofigo erhielten, wurde von Knochenmarksuppression, insbesondere Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation - Nebenwirkungen). Deshalb ist zu Behandlungsbeginn und vor jeder Dosisgabe von Xofigo eine hämatologische Untersuchung der Patienten durchzuführen. Vor der ersten Anwendung sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und die Hämoglobinkonzentration $\geq 10,0$ g/dl betragen. Vor den nachfolgenden Anwendungen sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ betragen. Falls sich diese Werte trotz angemessener Behandlung entsprechend dem Therapiestandard nicht innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Anwendung von Xofigo wieder erholen, darf die Behandlung mit Xofigo nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie und/oder externer Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) oder Patienten mit Prostatakarzinom mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (extent of disease 4, EOD4; „Superscan“) sind mit Vorsicht zu behandeln.</p> <p>Bei diesen Patienten wurde während der Phase-III-Studie eine erhöhte Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen wie z. B. Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation - Nebenwirkungen).</p> <p>Thrombozytopenie wird als „sehr häufige“ Nebenwirkung, Neutropenie, Panzytopenie und Leukopenie werden als „häufige“</p>	<p>Keine</p>

	<p>Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitt 6.6 Fachinformation– Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden</p>	
--	---	--

<p>Spät auftretende Myelotoxizität</p>	<p>Bei Patienten, die Xofigo erhielten, wurde von Knochenmarksuppression, insbesondere Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation - Nebenwirkungen).</p> <p>Deshalb ist zu Behandlungsbeginn und vor jeder Dosisgabe von Xofigo eine hämatologische Untersuchung der Patienten durchzuführen. Vor der ersten Anwendung sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und die Hämoglobinkonzentration $\geq 10,0$ g/dl betragen. Vor den nachfolgenden Anwendungen sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ betragen. Falls sich diese Werte trotz angemessener Behandlung entsprechend dem Therapiestandard nicht innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Anwendung von Xofigo wieder erholen, darf die Behandlung mit Xofigo nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.</p> <p>Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie und/oder externer Strahlentherapie (external beam radiation therapy, EBRT) oder Patienten mit Prostatakarzinom mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (extent of disease 4, EOD4; „Superscan“) sind mit Vorsicht zu behandeln. Bei diesen Patienten wurde während der Phase-III- Studie eine erhöhte Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen wie z.B. Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 Fachinformation - Nebenwirkungen).</p> <p>Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitt 6.6– Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.</p>	<p>Keine</p>
--	---	--------------

<p>Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie</p>	<p>Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Die langfristige kumulative Strahlenexposition kann mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein.</p> <p>Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitt 6.6 Fachinformation – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.</p>	<p>Keine</p>
<p>Knochensarkom</p>	<p>Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Daher kann die langfristige kumulative Strahlenexposition mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren bisher keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.</p> <p>Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitt 6.6 Fachinformation – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.</p>	<p>Keine</p>
<p>Sekundäre Malignome (außer Knochensarkom und myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie)</p>	<p>Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Daher kann die langfristige kumulative Strahlenexposition mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren bisher keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.</p> <p>Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür</p>	<p>Keine</p>

	vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitt 6.6 Fachinformation – Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.	
Kieferosteonekrose	Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten und Xofigo behandelt werden, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers nicht ausgeschlossen werden. In der Phase-III-Studie wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers bei 0,67% der Patienten (4/600) im Xofigo-Arm verglichen mit 0,33% der Patienten (1/301) im Placebo-Arm berichtet. Allerdings waren alle Patienten mit Osteonekrose des Kiefers vorausgehend oder gleichzeitig mit Bisphosphonaten (z. B. Zoledronsäure) und vorheriger Chemotherapie (z. B. Docetaxel) behandelt worden	Keine
Off-Label-Use bei Frauen und Kindern	Xofigo® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es gibt im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom keinen relevanten Nutzen dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen. Xofigo® ist bei Frauen nicht indiziert. Xofigo darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder stillen.	Keine
Off-Label-Use mit wiederholten Behandlungsfolgen oder sonstiger Anwendung höherer Dosen als in der Produktinformation empfohlen	Das Behandlungsschema für Xofigo® umfasst eine Aktivität von 50 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurden nicht untersucht	Keine

Routine-Pharmakovigilanzmaßnahmen

Die Routine-Pharmakovigilanz wird für Xofigo® entsprechend den Pharmakovigilanz-Verfahren durchgeführt, die bei Bayer Pharma AG hinterlegt sind. Diese Routinemaßnahmen beinhalten die Erhebung, Nachkontrolle, Auswertung und beschleunigte Berichterstattung einzelner Fälle, das laufende Monitoring und die Signalprüfung, die Erstellung regelmäßig aktualisierter Berichte zur Sicherheit (PSUR) und gegebenenfalls die Einleitung von

Änderungen der Fach- und Patienteninformation. Sie sind in den Standardarbeitsanweisungen beschrieben.

Übersicht der Sicherheitsprobleme

Tabelle 3-58: Übersicht der Sicherheitsprobleme

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige erkannte Risiken	Myelotoxizität mit der Folge einer Verminderung der geformten Blutbestandteile
Wichtige potenzielle Risiken	Spät auftretende Myelotoxizität Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie (MDS/AML) Knochensarkom Sekundäre Malignome (außer MDS/AML und Knochensarkom) Kieferosteonekrose Off-Label-Use bei Frauen oder Kindern Off-Label-Use mit wiederholten Behandlungszyklen oder sonstige Anwendung in höherer Dosierung als in der Produktinformation empfohlen
Wichtige fehlende Informationen	Reproduktionstoxizität bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) Reproduktionstoxizität infolge von Off-Label-Use bei Frauen Entwicklungstoxizität infolge von Off-Label-Use bei Kindern Klinische Sicherheit bei Patienten mit entzündlicher Darmkrankheit Klinische Sicherheit bei nicht-weißen ethnischen Gruppen Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine Chemotherapie erhalten Klinische Sicherheit bei Patienten, die eine Kalziumsubstitution, Phosphate oder Vitamin D erhalten Klinische Sicherheit bei Patienten, bei denen das Skelett oder die Prostata im Sinne der EBRT extern bestrahlt wird

Die Zusammenfassung der Informationen zum Risk Management Plan wurde anhand des EU Risk Management Plans in der aktuellsten Version erstellt (Version 1.3 vom 12. August 2013), der im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Bayer Global Pharmacovigilance verfasst wurde (2).

Tabellarische Zusammenstellung von laufenden und geplanten PhV-Studien im Rahmen des Pharmakovigilanzplans

Tabelle 3-59: Zusammenfassung der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanzstudien/-Maßnahmen im Rahmen des Pharmakovigilanzplans

Studie/Aktivität	Ziel	Angesprochene Sicherheitsprobleme	Stand	Vorlage des Zwischen- oder Abschlussberichts geplant für:
BC1-06 Doppelblinde, randomisierte, multizentrische Multiple-Dose-Studie der Phase III zu Alpharadin bei Patienten mit symptomatischem hormonrefraktärem Prostata-Ca und Knochenmetastasen	<p><u>Primäres Ziel:</u> Vergleich der Wirksamkeit einer optimalen Standardtherapie plus Alpharadin versus optimale Standardtherapie plus Placebo bei Patienten mit symptomatischem hormonrefraktärem Prostata-Ca (HRPC) und Knochenmetastasen; primärer Wirksamkeitsendpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Vergleich folgender Parameter bei Patienten mit symptomatischem HRPC und Knochenmetastasen, die entweder die optimale Standardtherapie plus Alpharadin oder die optimale Standardtherapie plus Placebo erhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum Auftreten bestimmter krankheitsbedingter Ereignisse • Veränderungen der Serumkonzentration von Prostata-spezifischem Antigen und alkalischer Phosphatase (gesamt) und Zeit bis zur Progression dieser Krankheitsmarker • Akut- und Langzeit-Sicherheitsprofil • Lebensqualität • Gesundheits-ökonomie 	<ul style="list-style-type: none"> - Spät auftretende Myelotoxizität - MDS/AML - Knochensarkom - Sekundäre Primärmalignome (außer MDS/AML und Knochensarkom) 	Läuft	2015
15995 Radium-223-dichlorid	- Behandlung von CRPC/HRPC-Patienten mit symptomatischen Knochen-	- Spät auftretende Myelotoxizität	Läuft	Ende 2015

bei Patienten mit kastrations-resistentem (hormonrefraktärem) Prostata-Ca und Knochenmetastasen	metastasen mit Radium-223-dichlorid - Beurteilung der Akut- und Langzeitsicherheit von Radium-223-dichlorid	- MDS/AML - Knochensarkom - Sekundäre Primärmalignome (außer MDS/AML und Knochen-sarkom)		
16216 Radium-223-dichlorid bei Patienten mit kastrations-resistentem (hormonrefraktärem) Prostata-Ca und Knochenmetastasen	- Beurteilung der Akut- und Langzeitsicherheit von Radium-223-dichlorid - Untersuchung des Gesamtüberlebens dieser Patientengruppe	- Spät auftretende Myelotoxizität - MDS/AML - Knochensarkom - Sekundäre Primärmalignome (außer MDS/AML und Knochen-sarkom)	Läuft	Ende 2015
16913 Langzeitsicherheit von Radium-223 bei Patienten mit kastrations-resistentem Prostata-Ca (CRPC) und Knochenmetastasen unter praxisnahen Bedingungen	- Beurteilung von Langzeit-Sicherheitsprofil und Risiken für die Entwicklung eines sekundären Primärmalignoms und der Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen diesem und Radium-223-dichlorid unter praxisnahen Bedingungen	- Spät auftretende Myelotoxizität - MDS/AML - Knochensarkom - Sekundäre Primärmalignome (außer MDS/AML und Knochensarkom) - Kieferostenekrose	Geplant	Finaler Entwurf des Prüfplans: November 2013 Vorlage beim PRAC: Ende Oktober 2013 Studienbeginn: 1. Quartal 2014 1. Zwischenbericht: Ende 2017 2. Zwischenbericht: Ende 2019 Abschlussbericht: Ende 2024
Studie zur Nutzung von Radium-223 anhand schwedischer Register	- Untersuchung, in welchem Umfang Off-Label-Use von Xofigo® bei Frauen und Kindern vorkommt - Untersuchung, in welchem Umfang Off-Label-Use von Xofigo® in Form von wiederholten Behandlungsfolgen oder sonstiger höherer Dosierung als in der Produktinformation empfohlen vorkommt	- Off-Label-Use bei Frauen und Kindern - Off-Label-Use in Form wiederholter Behandlungsfolgen oder sonstiger höherer Dosierung als in der Produktinformation empfohlen	In Vorbereitung	Finaler Entwurf des Prüfplans: Ende Dezember 2013 Vorlage beim PRAC: Januar 2014 Studienbeginn: Juni 2014 Ende: 2017

Weitere Maßnahmen als die routinemäßigen Pharmkovigilanzaktivitäten zur Risikominimierung sind für Xofigo® nicht vorgesehen.

Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit

Es sind keine Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung geplant.

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

Für Patienten mit bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine Abweichungen aus dem EU RMP zu den zuvor genannten.

3.4.4 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.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu 3.4.1

Die Angaben aus der Fach- und Gebrauchsinformation stammen aus der Xofigo[®] Fachinformation 11/2013 (1).

Zu 3.4.2

Für die Anforderungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von Xofigo[®] wurden aus dem EPAR, der Xofigo[®] Fachinformation 11/2013 und dem EU Risk Management Plan Xofigo[®] No. 1.0 3 herangezogen (1-3).

Zu 3.4.3

Die Informationen zum Risk Management Plan sind dem EU Risk Management Plan Xofigo[®] No. 1.3 und der Xofigo[®] Fachinformation 11/2013 entnommen (1, 2).

Zu 3.4.4

Nicht zutreffend.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xofigo®. 2013. November 2013.
2. Bayer Healthcare. EU Risk Management Plan (EU RMP) - Xofigo®. 2013. (BAY 88-8223) Version 1.3 (12 August 2013).
3. European Medicines Agency. Assessment report Xofigo® - Common name: RADIUM-223 DICHLORIDE -Procedure No. EMEA/H/C/002653/0000. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf.