

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist

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

Stand: 30.11.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 .Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: T-Klassifikation	15
Tabelle 3-2: N-Klassifikation.....	15
Tabelle 3-3: M-Klassifikation	16
Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms.....	16
Tabelle 3-5: Histopathologisches Grading (Gleason-Score).....	16
Tabelle 3-6: Inzidenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland.....	28
Tabelle 3-7: 5- und 10-Jahres-Prävalenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland.....	29
Tabelle 3-8: Ableitung der Zielpopulation.....	33
Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenzentwicklung.....	34
Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der 10-Jahres-Prävalenz und der Patientenzahlen in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	66
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	86
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	91
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem Prostatakarzinom in den Diagnosejahren 2015-2016.....	12
Abbildung 2: Möglicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms mit abwechselnden Phasen des Tumorwachstums und zwischenzeitlicher Verlangsamung des Wachstums.	17
Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020	27
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2015-2016	27
Abbildung 5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ASAP	Atypische mikroazinäre Proliferation (Atypical Small Acinar Proliferation)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1, BRCA2	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene) 1, 2
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-resistant Prostate Cancer)
CTCAE	Allgemeine Terminologiekriterien Unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CYP	Cytochrom P450 Gruppe, z. B. CYP1A2, CYP3A
DHPC	Direct Healthcare Professional Communication
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (Diagnosis-related Group)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DSP	Disease-Specific Programme
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Body Radiation Therapy)
ECOG-PS	Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
gBRCA	In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation (Germline BRCA)
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOP	Gebührenordnungsposition
HDR	High-Dose-Rate
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ISUP	International Society of Urological Pathology
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KOF	Körperoberfläche
LDR	Low-Dose-Rate
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
MATE1	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 1)
MATE2K	Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion 2 – Kidney)
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
mPC	Metastasiertes Prostatakarzinom (Metastatic Prostate Cancer)
MwSt.	Mehrwertsteuer
NHA	Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent)
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3 (Organic Anion Transporter 3)
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide B1)

Abkürzung	Bedeutung
OCT1/OCT2	Organo-Kation-Transporter 1 und 2 (Organic Cation Transporters 1 and 2)
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
P-gp	P-Glykoprotein
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term) nach MedDRA
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis)
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Normwertbereich (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 03.11.2020 erfolgte die Zulassungserweiterung für Olaparib im folgenden Anwendungsgebiet: „Lynparza[®] wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach

vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Ableitung des Zusatznutzens von Olaparib in diesem Anwendungsgebiet ergab sich aus dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA): Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateronacetat [im vorliegenden Dossier nur als „Abirateron“ bezeichnet], Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-249) mit dem GBA fand am 16.12.2019 statt. Im Rahmen dieser Beratung wurde eine „patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Abirateronacetat, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel; unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel“ als zVT für Olaparib im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) fortgeführt wird. [2]. Dieser Festlegung wird entsprechend nachfolgender Konkretisierung gefolgt: In die PROfound-Studie wurden nur jene Patienten eingeschlossen, für die nach ärztlicher Einschätzung zu diesem Zeitpunkt eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte. Entsprechend wird der Zusatznutzen gegenüber dieser zVT abgeleitet. Die Patienten, für die zum gegebenen Zeitpunkt eine Taxan-basierte Chemotherapie die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte, wurden nicht in die PROfound-Studie eingeschlossen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Fachinformation von Lynparza® [1] und das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA herangezogen [2].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 09.11.2020]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-249, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Übersicht des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10 C61) ist mit etwa 58.780 Neuerkrankungen im Jahr 2016 (22,7% aller Krebsneuerkrankungen) die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Das Prostatakarzinom war ursächlich für 11,6% aller Krebstodesfälle bei Männern und damit hinter dem Lungenkrebs die zweithäufigste Todesursache durch Krebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1].

Etwa zwei Drittel aller Prostatatumoren werden in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert, was vor allem auf die Verwendung spezifischer Früherkennungsmaßnahmen wie dem prostataspezifischen Antigen (PSA)-Test in den letzten Jahren zurückzuführen ist [1, 2]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt über alle Stadien hinweg bei 89% und somit höher als bei vielen anderen Krebsarten [1]. Bei später Diagnosestellung (Stadium III oder IV) ist die Prognose jedoch deutlich schlechter. Im metastasierten Stadium liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei 52% (siehe Abbildung 1) [1].

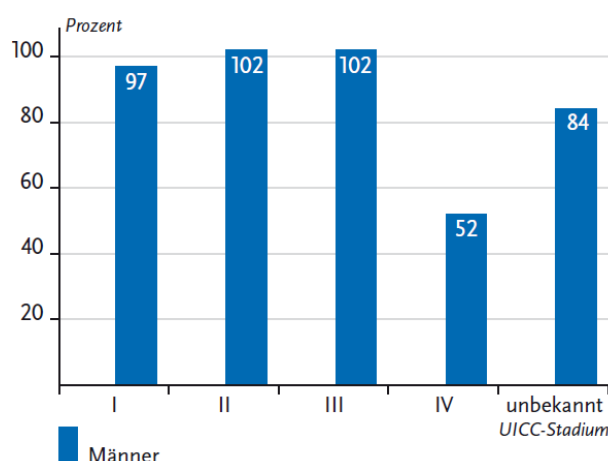


Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einem Prostatakarzinom in den Diagnosejahren 2015-2016.

Quelle: [1].

UICC: Union for International Cancer Control

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant und verlief zwischen 2011 und 2016 sogar deutlich rückläufig. Eine ähnliche Entwicklung ist in vielen anderen westlichen Industrienationen zu beobachten. Dies dürfte auf eine lange Zeit steigende Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen sein, die zuletzt aber wohl eher zurückging. Im Vergleich zu anderen Ländern Mitteleuropas weist Deutschland aktuell eine ähnliche Inzidenz auf. Die altersstandardisierte Sterberate hat sich bis zum Jahr 2007 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem annähernd stabil [1].

Pathogenese und Risikofaktoren

Das Prostatakarzinom geht aus einer Vorläuferläsion hervor. Diese ist fakultativ eine hochgradige prostatistische intraepitheliale Neoplasie (PIN) oder eine atypische mikroazinäre Proliferation (ASAP). Sowohl die hochgradige PIN als auch die ASAP haben nach Befundung einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten eines Karzinoms in Folgebiopsien [2]. Die genauen Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren sind jedoch im Wesentlichen unbekannt [1].

Ein zunehmendes Alter gilt als wichtigster Risikofaktor für eine Erkrankung [1, 2]. So liegt das Risiko für einen 35-jährigen Mann, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, unter 0,1%, während das eines 75-jährigen Mannes bei etwa 5% liegt [1].

Auch eine Häufung der Erkrankung unter nahen Angehörigen ist als Risikofaktor belegt [1, 2]. Männer, deren Verwandte ersten Grades (z. B. Vater oder Bruder) an einem Prostatakarzinom erkranken, haben ein zweifach erhöhtes Risiko, selbst ein Prostatakarzinom zu entwickeln. Ein jüngeres Alter erkrankter Familienmitglieder, die Häufung von Krankheitsfällen in der Familie und eine größere genetische Übereinstimmung mit erkrankten Familienmitgliedern erhöhen das Risiko zusätzlich [2].

Weitere Risikofaktoren konnten zwar mit einer Erkrankung assoziiert werden, sind aber gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom nicht hinreichend belegt, nicht überzeugend genug oder aber nicht von klinischer Relevanz, um ein Statement oder eine Empfehlung abzuleiten [2]. So könnten lokal entzündliche Prozesse, entweder in Form einer chronischen Prostatitis oder verursacht durch sexuell übertragbare Infektionen, das Risiko für eine Erkrankung leicht erhöhen [2]. Zu lebensstil- oder umweltbezogenen Risikofaktoren gibt es wenig gesicherte Erkenntnisse. Ein normales Gewicht und ausreichende Bewegung könnten das Risiko für ein Prostatakarzinom jedoch verringern [1]. Eine Kost reich an Phytoöstrogenen (enthalten in Soja) oder Lycopenen (enthalten in Tomaten) könnte wiederum einen protektiven Effekt ausüben [2].

Symptomatik und Diagnose

In den Frühstadien der Erkrankung verursacht das Prostatakarzinom selten Symptome und bleibt deswegen vom Patienten meist unerkannt. Erst wenn der Tumor gewachsen ist und auf die Harnröhre übergreift, oder aber wenn sich Fernmetastasen außerhalb der Prostata

(typischerweise im Knochen) gebildet haben, kann sich die Erkrankung in folgender Symptomatik äußern:

- Vermehrter Harndrang
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder bei der Darmentleerung
- Schwacher oder unterbrochener Harnfluss
- Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit
- Starke Schmerzen im unteren Rückenbereich (Kreuzgegend), in Becken, Hüften oder Oberschenkeln (Ischiasschmerzen)
- Verminderter Samenerguss [3, 4].

Einige dieser Symptome erlauben allerdings keine eindeutige Unterscheidung zwischen einem Prostatakarzinom und einer gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie) [3]. Um abzuklären, ob es sich um eine gutartige oder maligne Veränderung der Prostata handelt, sollte eine diagnostische Untersuchung eingeleitet werden.

In der klinischen Praxis ergibt sich der Verdacht auf ein Prostatakarzinom oft durch die Messung des PSA-Werts im Rahmen der Früherkennung. Unabhängig von der Höhe des PSA-Werts sollte sowohl im Rahmen der Früherkennung als auch bei konkretem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zusätzlich eine digital-rektale Untersuchung (DRU) stattfinden. Diese kann ohne Apparatur von jedem Urologen vorgenommen werden und ist mit geringer Beeinträchtigung für den Patienten verbunden. Bei einer suspekten DRU ist zusätzlich eine Biopsie (sog. Stanzbiopsie) unabhängig vom PSA-Wert angezeigt, im Rahmen derer zehn bis zwölf Gewebszylinder entnommen werden sollten. Eine Prostatabiopsie sollte auch bei einem kontrollierten PSA-Wert ≥ 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation oder auffälligem PSA-Anstieg empfohlen werden. Bei Vorliegen einer ausgedehnten hochgradigen PIN (Nachweis in mindestens vier Gewebeproben), einer ASAP, eines isolierten intraduktalen Karzinoms, oder aber eines suspekten PSA-Werts bzw. PSA-Verlaufs sollte eine erneute Biopsie nach sechs Monaten vorgenommen werden [2].

Stadieneinteilung und Klassifikation

Die Klassifikation der Krankheitsstadien erfolgt auf Basis der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis, TNM)-Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC). Die Kriterien für die Definition eines Tumorstadiums sind die Tumorausdehnung (T), der Grad des Befalles von Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich in Stadium IV der Erkrankung, welches durch das Vorhandensein von Fernmetastasen (M1, nicht-regionäre Lymphknoten, Knochen oder andere Organe) gekennzeichnet ist. Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-3 zeigen die Kriterien der T- bis M-Klassifikation. Tabelle 3-4 zeigt die UICC-Stadieneinteilung für das Prostatakarzinom.

Tabelle 3-1: T-Klassifikation

Klassifikation	Beschreibung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist: <ul style="list-style-type: none"> • T1a: Tumor zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes • T1b: Tumor zufälliger histologischer Befund in $>5\%$ des resezierten Gewebes • T1c: Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata ^a : <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger • T2b: Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens • T2c: Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel ^b : <ul style="list-style-type: none"> • T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses • T3b: Tumor infiltrierte Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltrierte andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. <i>Sphincter externus</i> , Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
<p>a: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.</p> <p>b: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.</p> <p>Quelle: [5].</p> <p>PSA: Prostataspezifisches Antigen</p>	

Tabelle 3-2: N-Klassifikation

Klassifikation	Beschreibung
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden.
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
Quelle: [5].	

Tabelle 3-3: M-Klassifikation

Klassifikation	Beschreibung
M0	Keine Fernmetastasen.
M1	Fernmetastasen: <ul style="list-style-type: none"> • M1a: Nichtregionäre(r) Lymphknoten • M1b: Knochen • M1c: Andere Lokalisationen
Quelle: [5].	

Tabelle 3-4: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

TNM-Klassifikation			
Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3, T4	N0	M0
IV	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: [5].			
TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen			

Neben der TNM-Klassifikation stellt der Gleason-Score einen prognostischen Faktor dar, der den Differenzierungsgrad des Tumors beschreibt [5]. Der Gleason-Score ist das weltweit etablierte Gradierungssystem beim Prostatakarzinom. Bei dieser histologischen Beurteilung eines Präparats wird der Grad der morphologischen Entdifferenzierung zu Form und Aufbau der Prostata Drüsen in gesundem Gewebe festgestellt. Die Befunde werden in fünf Muster eingeteilt, von denen Prostatakarzinome die Gleason-Muster 3, 4 oder 5 bilden können (siehe Tabelle 3-5) [6].

Tabelle 3-5: Histopathologisches Grading (Gleason-Score)

WHO/ISUP-Gruppe	Gleason-Score	Gleason-Muster
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4 oder 3+5 oder 5+3
5	9-10	4+5 oder 5+4 oder 5+5
Quelle: [5, 7].		
ISUP: International Society of Urology Pathology, WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Bei der Gleason-Gradierung begutachtet der Pathologe das entnommene Tumorgewebe unter dem Mikroskop und ordnet jeder einzelnen Drüsenstruktur ein Gleason-Muster zu. Er schätzt für jedes einzelne Areal (mikroskopisches Gesichtsfeld) ab, wie viel Prozent der Tumormasse Gleason 3, Gleason 4 und Gleason 5 aufweisen und führt am Ende die Ergebnisse aller beurteilten Areale zusammen. Basierend auf den prozentualen Anteilen der Gleason 3-, 4- und 5-Muster eines Tumors wird der Gleason-Score gebildet [6]. Höhere Gleason-Scores weisen auf eine aggressivere Erkrankung hin.

Krankheitsverlauf

Das Prostatakarzinom hat meist einen langsamen Krankheitsverlauf [2]. Dieser ist in Abbildung 2 dargestellt.

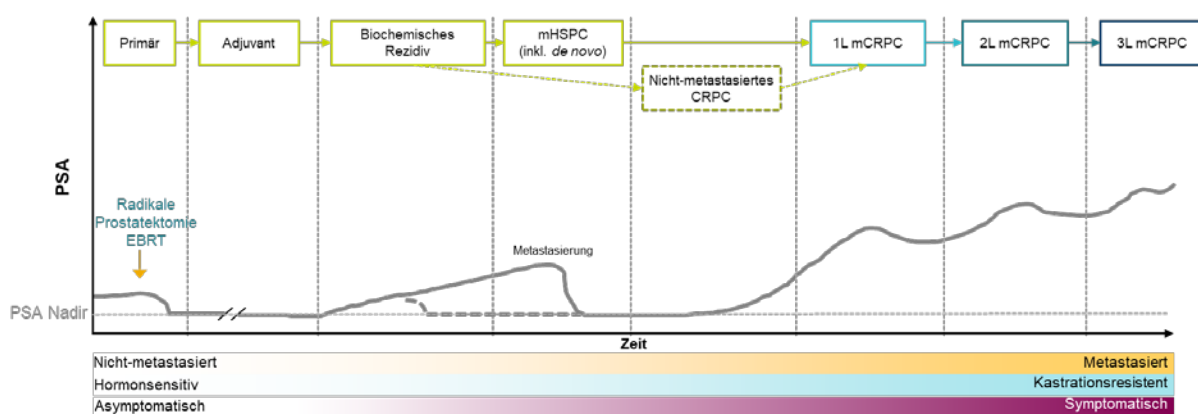


Abbildung 2: Möglicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms mit abwechselnden Phasen des Tumorwachstums und zwischenzeitlicher Verlangsamung des Wachstums.

Quelle: Eigene Darstellung nach [8].

CRPC: Kastrationsresistentes Prostatakarzinom, EBRT: Externe Strahlentherapie, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom, PSA: Prostataspezifisches Antigen

Das Wachstum des Tumors wird hauptsächlich durch männliche Geschlechtshormone (Androgene) gefördert, die die Funktion und die Proliferation der Prostatazellen stimulieren. Essenziell hierfür ist das Hormon Testosteron, welches hauptsächlich in den Hoden, in kleinerem Maße aber auch in der Nebenniere produziert wird. Die Testosteronsekretion wird im Gehirn durch den Hypothalamus und die Hypophyse reguliert: Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH; veraltet auch Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)) stimuliert über Gonadotropine die Freisetzung von Testosteron in den Hoden, welches in der Prostatazelle verstoffwechselt wird und an den Androgenrezeptor (AR) bindet. Wird den Prostatazellen die androgene Stimulation entzogen, resultiert der programmierte Zelltod [9]. Dies kann im Rahmen einer konventionellen ADT entweder durch eine bilaterale chirurgische Kastration (Entnahme des Hodengewebes: Orchiectomie) oder eine chemische Kastration erreicht werden. Letzterem dienen GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten, die die Konzentration von Gonadotropinen hemmen und somit die Freisetzung von Testosteron in den Hoden verhindern. Andererseits kann eine Behandlung aber auch mit sog. Antiandrogenen

erfolgen. Diese inhibieren den AR kompetitiv und verhindern somit dessen Stimulation. Eine Kombination der konventionellen ADT (GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten) mit Antiandrogenen führt zu einem kompletten Erliegen der Zellstimulation durch Testosteron (maximale Androgenblockade). Diese spielt aber im klinischen Alltag kaum noch eine Rolle [10].

Der Entzug von Androgenen als alleiniger Therapieansatz ist jedoch nur über einen gewissen Zeitraum wirksam. Bei allen Patienten stellt sich im Laufe der Behandlung (im Durchschnitt nach zwei bis drei Jahren) eine sogenannte Kastrationsresistenz ein, die sich biochemisch in einer erneuten Erhöhung des PSA-Werts trotz eines Testosteronpegels auf Kastrationsniveau (<50 ng/dl) äußert. Die Kastrationsresistenz ist das Ergebnis der Entwicklung verschiedener Resistenzmechanismen des Tumors, wobei der AR eine zentrale Rolle zu spielen scheint [10, 11]. Um in diesem Zustand das Wachstum des Tumors weiter zu verlangsamen, kann die ADT z. B. um die Gabe von NHA ergänzt werden. Da das Wachstum des Tumors nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz jedoch nicht vollständig unterbunden werden kann, kommt es im Verlauf der Therapie zum weiteren Tumorprogress.

Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapieempfehlungen für das Prostatakarzinom orientieren sich bei Erstdiagnose hauptsächlich am Krankheitsstadium. Patienten mit einem Tumor im Frühstadium und lokal fortgeschrittenem Stadium kommen für eine lokale Therapie mit kurativer Intention infrage, wohingegen Patienten mit metastasierenden und/oder kastrationsresistenten Tumoren ausschließlich palliativ behandelt werden [2].

Primär kurative Therapie

Für Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren stehen als potentiell kurative Therapien die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie oder die High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie zur Verfügung. Abhängig vom Risikoprofil wird die Strahlentherapie mit einer adjuvanten ADT kombiniert, da die Kombinationstherapie in bestimmten Patientengruppen ein besseres Therapieansprechen zeigt [2, 12]. Die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer 24- bis 36-monatigen ADT ist auch eine der primären Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, ebenso wie die radikale Prostatektomie. Diese kann individuell um weitere Therapiemaßnahmen wie Lymphadenektomie, adjuvante Strahlentherapie oder ADT ergänzt werden [2].

Ein Prostatakarzinom im Frühstadium erfordert nicht unmittelbar die Einleitung einer kurativen Therapie, da der Krankheitsverlauf zumeist langsam ist [2]. Unter Berücksichtigung bestimmter Tumorparameter des Patienten kann die aktive Überwachung (Active Surveillance) alternativ zu einer radikalen Prostatektomie oder perkutanen Strahlentherapie oder Brachytherapie empfohlen werden. Sollte im Rahmen der Überwachung eine Progression des Tumors festgestellt werden, sollten sich die Patienten einer aktiven Therapie unterziehen [2]. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren sollte hingegen eine langfristige

Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) statt einer kurativen Therapie erörtert werden [2].

Palliative Therapie

Ziele der palliativen Behandlung sind vor allem die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von belastenden Symptomen (z. B. Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression, organbezogene Symptome und skelettale Ereignisse), die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen [2].

Die Patienten im Anwendungsgebiet von Olaparib sind an einem mCRPC erkrankt. Kennzeichnend ist das gleichzeitige Vorliegen von Fernmetastasen und einer Kastrationsresistenz des Tumors, d. h. dieser spricht nicht mehr auf den klassischen Androgenentzug an. Dabei ist nicht ausschlaggebend, in welcher Reihenfolge Kastrationsresistenz oder Metastasierung aufgetreten sind. Denkbar ist z. B. eine Progression des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) zum mCRPC, oder des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) zum mCRPC. In diesem Stadium der Erkrankung kann das Tumorwachstum zwar verlangsamt, aber nicht dauerhaft aufgehalten werden und die Patienten befinden sich in einer nicht mehr kurativen Therapiesituation [2].

Die Leitlinien geben für das metastasierte Stadium keine strikte Therapieabfolge vor; die Therapieempfehlungen richten sich viel mehr nach dem Status des Tumors (hormonsensitiv bzw. kastrationsresistent), dem Allgemeinzustand des Patienten, der Lokalisation von Metastasen, den Vortherapien und dem Ansprechen auf diese, den Komorbiditäten und dem Wunsch des Patienten [2].

Generell empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie die konventionelle ADT als Hintergrund- bzw. Begleittherapie zu allen Behandlungsmodalitäten des metastasierten Prostatakarzinoms [2]. Da das Wachstum des Prostatakarzinoms initial stark abhängig von Testosteron ist, reagiert es sensitiv auf eine Androgendeprivation (hormonsensitiver Tumor) [9, 11]. Auch nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz, die sich im Laufe der Behandlungsdauer bei allen Patienten einstellt, sollte eine ADT weiter fortgeführt werden [2].

Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom ist definiert durch ein Fortschreiten der Erkrankung unter einer ADT bei Serumtestosteronspiegeln auf Kastrationsniveau [13]. Die S3-Leitlinie definiert die Kastrationsresistenz in Anlehnung an die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) wie folgt: Serumtestosteron <50 ng/dl bei gleichzeitiger biochemischer Progression, d. h. drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege mit einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50% über Nadir ergeben, und ein PSA-Spiegel >2 ng/ml; oder radiologischer Progression. Bei klinischer, biochemischer oder bildgebender Progredienz sollte dieser kontrolliert werden. Das Vorliegen einer Kastrationsresistenz bei Abwesenheit von Metastasen (M0 nach TNM-Klassifikation) ist denkbar durch frühzeitigen und langen Einsatz einer ADT bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom [14]. Patienten, bei denen ein nmCRPC vorliegt, können systemische Therapien angeboten werden. Die konventionelle ADT

bleibt trotz Entwicklung einer Kastrationsresistenz des Tumors ein wichtiger Bestandteil der Therapie und wird als Hintergrundtherapie fortgeführt. Für diese Patienten kann eine Therapie mit NHA angeboten werden. Für das nmCRPC liegt eine Zulassung für Enzalutamid, Darolutamid und Apalutamid vor [15-17]. Diese Arzneimittel sollten als Optionen für Patienten mit einem nmCRPC und hohem Risiko für eine Krankheitsprogression berücksichtigt werden [14].

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Für das mHSPC besteht laut der deutschen S3-Leitlinie die Möglichkeit einer kombinierten ADT mit Docetaxel (mit oder ohne Prednison oder Prednisolon) oder bei Patienten mit „high-risk“ Karzinom mit Abirateron (plus Prednison oder Prednisolon) in der Erstlinienbehandlung, insofern die Patienten über einen guten Leistungs- und Allgemeinzustand verfügen (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 0-1). Die Therapieentscheidung sollte abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden. Patienten, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen (z. B. ECOG-PS ≥ 2), soll eine ADT als alleinige Therapie oder in Kombination mit einem Antiandrogen zur maximalen Androgenblockade angeboten werden [2]. Darüber hinaus besteht seit dem Jahr 2020 eine Zulassung für die Wirkstoffe Apalutamid in Kombination mit der ADT zur Behandlung des mHSPC [15].

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Für das mCRPC umfassen die systemischen Behandlungsoptionen gemäß der deutschen S3-Leitlinie die Antihormon-, Chemo-, und ggf. Strahlentherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie. Die Therapieempfehlungen für die Erstlinienbehandlung orientieren sich hauptsächlich an der Ausprägung der Krankheitssymptomatik [2].

Patienten mit asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter einer ADT kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) wird als Kontinuum gesehen, deswegen ist ein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie durch Studien nicht definiert. Die Entscheidung über den Zeitpunkt der Umstellung einer bisher durchgeführten ADT zu weiterführenden Therapiemaßnahmen ist individuell zu treffen. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden. Wenn sich der Patient daraufhin gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entscheidet, soll laut S3-Leitlinie eine Therapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon), Docetaxel oder Enzalutamid angeboten werden. Unsicherheit herrscht derzeit zur Sequenztherapie, da keine Daten aus randomisierten Studien mit kombiniert vorbehandelten Patienten vorliegen [2].

Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Leistungs- und Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) soll laut S3-Leitlinie als Erstlinientherapie eine systemische Therapie mit Abirateron, Docetaxel oder Enzalutamid angeboten werden [2]. Die früher in

dieser Therapiesituation vorhandene Zulassung für Radium-223-Dichlorid wurde zurückgezogen [18]. Bei Bedarf kann eine Kombination systemischer Therapien mit symptombezogenen und supportiven Therapien stattfinden. Die S3-Leitlinie weist jedoch darauf hin, dass in den Zulassungsstudien von Abirateron und Enzalutamid nur Patienten mit keiner bis schwach ausgeprägter Symptomatik eingeschlossen wurden. Bei Patienten mit schlechtem Leistungs- und Allgemeinzustand (ECOG PS ≥ 2) soll hauptsächlich eine symptombezogene Therapie angeboten werden, die ggf. um eine systemische Therapie bei entsprechender Eignung ergänzt werden kann [2].

In den Empfehlungen zur Zweitlinientherapie wird nicht zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten unterschieden. Möglich sind die zuvor genannten systemischen Therapien (Abirateron, Docetaxel oder Enzalutamid) zuzüglich Cabazitaxel nach einer Behandlung mit Docetaxel. Eine wiederholte Behandlung mit Docetaxel ist möglich bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung gut und mit wenigen Nebenwirkungen angesprochen haben, erfolgt allerdings individualisiert [2]. Nach mindestens zwei vorausgegangenen systemischen Therapielinien oder falls keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, kann Radium-223-Dichlorid angeboten werden, jedoch nur bei Vorliegen von symptomatischen Knochenmetastasen und in Abwesenheit von viszeralen Fernmetastasen [18].

Prognose

Im Allgemeinen ist die Prognose für das Prostatakarzinom günstig. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche die krebsbedingte Sterblichkeit in Relation zur Sterblichkeit in der allgemeinen Bevölkerung abbildet, liegt über alle Stadien hinweg bei 89% und verdeutlicht die vergleichsweise niedrige krankheitsspezifische Mortalität [1]. Dies begründet sich zum Teil darin, dass knapp zwei Drittel aller Tumoren im Frühstadium diagnostiziert werden, sodass die Patienten von einer kurativen Behandlung insbesondere profitieren können, wenn ihre Lebenserwartung bei über 10 Jahren liegt [1, 2]. Patienten mit einer niedrigeren Lebenserwartung müssen nicht unbedingt sofort therapiert werden, da das Prostatakarzinom abhängig vom Grad der Aggressivität auch einen langsamen Krankheitsverlauf nehmen kann. Oftmals versterben diese Patienten aufgrund anderer Ursachen ohne jemals symptomatisch für die Erkrankung zu werden [2]. Überschreitet der Tumor jedoch die Organgrenze und bildet Fernmetastasen, ist die Prognose vergleichsweise ungünstig. Im metastasierten Stadium beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 52% [1]. Die Behandlung hat in diesem Fall einen rein palliativen Anspruch [2].

Genetische Faktoren können den Verlauf der Erkrankung und die Prognose der Patienten beeinflussen. Das Vorliegen einer Mutation in den Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Genen (BRCA) konnte im Rahmen retrospektiver und histopathologischer Studien mit aggressiveren Krankheitsverläufen in Zusammenhang gebracht werden [19-22]. In einer retrospektiven Analyse der EMBRACE- und UKGPCS-Studien wurde die Prognose von 79 Patienten mit einer BRCA-Mutation in der Keimbahn mit der von 1.940 Patienten ohne BRCA-Mutation verglichen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Patienten mit einer BRCA-Mutation in Bezug auf den Gleason-Score, das Tumorstadium, den Nachweis von Lymphknotenmetastasen, das Vorliegen von Fernmetastasen bei Erstdiagnose, das

metastasenfreie Überleben und das krankheitsspezifische Überleben [19]. Diese Ergebnisse werden durch weitere Studien aus Island, dem Vereinigten Königreich und Irland gestützt, in denen für Patienten mit BRCA-Mutationen (vor allem BRCA2-Mutationen) aggressivere Krankheitsverläufe und ein jüngeres Erkrankungsalter im Vergleich zu einer unselektionierten Populationen beobachtet wurden [20, 22].

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Olaparib umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist. Folgend wird das genaue Therapiesetting für jene Patienten näher dargestellt:

Die Patienten befinden sich in Stadium IV mit einem M1-Status, der gemäß TNM-Klassifikation das Vorliegen von Fernmetastasen kennzeichnet. In diesem Stadium hat die Behandlung des Prostatakarzinoms einen rein palliativen Anspruch [2].

Die Vorbehandlung mit mindestens einer NHA umfasst derzeit gemäß Zulassung die Substanzen Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid. Patienten können diese Substanzen gemäß ihrer Zulassung zur Behandlung eines nmCRPC (Darolutamid, Apalutamid, Enzalutamid), eines mHSPC (Abirateron, Apalutamid) oder eines mCRPC (Abirateron, Enzalutamid) erhalten. Das Anwendungsgebiet von Olaparib umfasst daher auch Patienten mit mCRPC, die in einem dieser drei Stadien ein Fortschreiten ihrer Erkrankung nach vorheriger NHA-Behandlung erfuhren. Darüber hinaus kann der Progress nach vorheriger NHA-Behandlung auch eine oder mehrere Therapielinien zurückliegen und ist nicht auf eine einzige Vortherapie mit einer NHA begrenzt. Damit ist das Anwendungsgebiet von Olaparib unabhängig von Therapielinien und kann zu jedem Zeitpunkt der Therapie des mCRPC nach einem vorangegangenen Progress unter NHA-Therapie angewendet werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf in der Behandlung des mCRPC

Das Prostatakarzinom ist in der Regel bei frühzeitiger Diagnose mit einer günstigen Prognose verbunden. Ca. zwei Drittel aller Tumoren können in einem Frühstadium identifiziert werden, und die Patienten können somit von einer kurativen Behandlung profitieren [1, 2]. Nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz und/oder einer metastasierenden Erkrankung ist jedoch trotz beachtlicher therapeutischer Fortschritte ein kurativer Therapieansatz nach wie vor nicht

verfügbar [2]. Für diese Patientengruppe besteht noch ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf. Diese Einschätzung wird in der Folge begründet.

Nahezu alle Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom (mPC) entwickeln mit voranschreitendem Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegen primäre Optionen der ADT [10, 11], einer grundlegenden Säule der Therapie des Prostatakarzinoms [2]. Diese Kastrationsresistenz ist das Ergebnis der Entwicklung verschiedener Resistenzmechanismen des Tumors, wobei der AR eine zentrale Rolle zu spielen scheint [10, 11]. Etwa 90% aller mCRPC-Fälle weisen Veränderungen in verschiedenen Signalwegen auf, die die Proliferation und das Überleben der Tumorzellen begünstigen und ein Fortschreiten der Erkrankung fördern. Hierzu gehören, neben dem AR-Signalweg, auch die vom AR nachgelagerten Signalkaskaden, z. B. der PI3K-Signalweg, Mechanismen der Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparatur oder auch der Wnt-Signalweg. Das Prostatakarzinom ist somit eine biologisch heterogene Erkrankung [23, 24].

Neue hormonelle Substanzen (NHA) sind eine wirksame Option im CRPC, da sie verschiedene Stellen des AR-Signalwegs blockieren und so das Tumorwachstum verlangsamen können [15-17, 25]. Derzeit kommen die NHA Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid in verschiedenen Stadien der Erkrankung zum Einsatz [15-17, 25]. Die Erweiterung der Zulassung auf frühere Behandlungslinien und somit die Nutzung von NHA in früheren Erkrankungsstadien des Prostatakarzinoms, z. B. für die Behandlung des nmCRPC oder mHSPC, erhöhen den Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen in späteren Erkrankungsstadien wie dem mCRPC, die über die Inhibition des AR-Signalwegs hinaus wirken [26].

Im Verlauf der NHA-Therapie tritt jedoch unausweichlich eine Resistenz gegenüber dieser Therapiemodalität auf [24, 27]. In der Ersttherapie des mCRPC mit einem NHA profitieren ungefähr 60-70% der Patienten im Median für 12-18 Monate von der Therapie. 30-40% haben bereits in der Erstlinientherapie kaum ein Therapieansprechen [28]. Nach Fortschreiten der Erkrankung auf diesem therapeutischen Wirkansatz ist das Ansprechen auf andere Arzneimittel dieser Substanzklasse vermindert. So konnte z. B. in den bislang vorliegenden retrospektiven Studien mit einer Enzalutamid- nach einer Abirateron-Therapie nur ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt werden als in der Erstlinientherapie. Ähnliches scheint für eine Behandlung mit Abirateron nach Enzalutamid zu gelten [29, 30]. Dennoch werden im klinischen Alltag diese Substanzen in wechselnder Sequenz eingesetzt, und die optimale Therapieabfolge bleibt unklar [2, 14, 28].

Der Wechsel von einer NHA auf eine taxanhaltige Chemotherapie kann eine patientenindividuell sinnvolle Option darstellen. Die neuesten Daten der CARD-Studie konnten bei Patienten mit einer initialen Docetaxel-Therapie und folgender Therapie mit einem NHA (Abirateron oder Enzalutamid) zeigen, dass eine weitere alternative Gabe eines NHA in einem signifikant schlechteren Therapieansprechen im Vergleich zu einer Cabazitaxel-Chemotherapie resultiert [31]. Daraus lässt sich schließen, dass nach raschem Progress auf einer NHA nach initialer Docetaxel-Gabe ein Wechsel des Wirkmechanismus der Folgetherapie notwendig ist.

Allerdings ist derzeit unklar, welche Patientengruppen genau hiervon profitieren könnten. Andere Studien zeigen nämlich z. B., dass eine taxanhaltige Chemotherapie nach einem Versagen einer Abirateron- oder Enzalutamid-Therapie eine geringere Wirksamkeit aufgrund möglicher Kreuzresistenzen aufweisen könnte [32-34]. Auch weitere Studien sind zu ähnlichen Schlussfolgerungen gelangt. So wurde z. B. gezeigt, dass nach einer Abirateron-Therapie Patienten, die Docetaxel erhielten, mit größerer Morbidität belastet waren als Patienten, die eine Enzalutamid-Therapie erhielten. Generell war auch die Wirksamkeit von Enzalutamid in der Zweitlinie niedriger als die Wirksamkeit der Abirateron-Vorbehandlung [30, 35].

Da es in diesem Therapiesetting bisher noch keinen direkten Vergleich zwischen einer taxanhaltigen Chemotherapie und einer NHA gibt, hat sich die NHA-NHA-Abfolge vor allem aufgrund des Sicherheitsprofils und der Möglichkeit der oralen Verabreichung im klinischen Alltag etabliert [28]. Viele Patienten mit mCRPC sind aufgrund von Ko-Morbiditäten oder wegen verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit nicht für eine taxanhaltige Chemotherapie geeignet. In diesen Fällen hat sich insbesondere eine NHA-NHA-Therapieabfolge etabliert.

Besonders für diese Patienten, die für eine Chemotherapie nicht geeignet sind oder die sich den möglichen Toxizitäten nicht aussetzen möchten, besteht somit ein hoher Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapien mit alternativen Wirkmechanismen.

Das Fortschreiten der Erkrankung und die Ausdünnung der verbleibenden Therapieoptionen bedingen eine unweigerliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. Neben den therapieassoziierten Nebenwirkungen der Antihormon-, Strahlen- oder Chemotherapie verursacht das Tumorwachstum eine Verschlechterung bereits bestehender Symptome bzw. den Übergang von einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf in einen ausgeprägten symptomatischen Krankheitsverlauf.

Besonders belastend für die Patienten sind die Knochenmetastasen, die bei 70-90% aller Patienten mit einem mCRPC im Krankheitsverlauf auftreten, so wie die dadurch bedingten skelettalen Ereignisse, zu denen u. a. Knochenfrakturen oder spinale Kompression zählen und die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten beitragen [36-38]. Diese führen zur Schmerzentwicklung im unteren Rückenbereich (Kreuzgegend), in Becken, Hüften oder Oberschenkeln (Ischiasschmerzen) [3, 4] und erfordern ggf. einen zusätzlichen chirurgischen Eingriff oder Bestrahlung zur Schmerzkontrolle [38]. Dies resultiert in einer deutlich eingeschränkteren Mobilität der Patienten und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Darüber hinaus erschweren weitere Symptome, wie z. B. vermehrter Harndrang, Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder bei der Darmentleerung oder schwacher oder unterbrochener Harnfluss deutlich den Alltag der Patienten [3, 4]. In diesem späten Stadium der Erkrankung üben diese Faktoren unweigerlich einen Einfluss auf die Psyche der Patienten aus. Zu den häufigsten Sorgen von Patienten mit einem Prostatakarzinom gehören z. B. die Sorge vor dem Tumor selbst und der fehlenden Wahrscheinlichkeit einer möglichen Heilung, Depression, sowie die Angst vor einem Krankheitsprogress, vor den möglichen Ergebnissen weiterer Tumortests in der Zukunft und vor einem bevorstehenden Tod [39]. Hinzu kommt für viele der Verlust der Rolle in der Familie und sozialen Gefügen, die aufgrund von Arbeitsunfähigkeit oder Verlust der Selbstständigkeit empfunden wird. Studien zeigen, dass der

Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität einen sehr wichtigen Faktor für die Therapieentscheidung bei Patienten mit metastasierten Prostatakarzinom darstellt. An erster Stelle steht dabei für die Patienten die Kontrolle der Knochenschmerzen. Ebenfalls ist es für die Patienten ein wichtiges Kriterium, ob eine Chemotherapie möglichst lange hinausgezögert werden kann und ob eine Therapie oral im Gegensatz zu einer intravenösen Gabe verabreicht werden kann [40, 41]. Dies deckt sich auch mit Untersuchungen, die Hinweise darauf geben, dass die Lebensqualität zumindest unter der Therapie mit den NHA von den Patienten besser eingeschätzt wird als unter einer Chemotherapie [42, 43]. Doch auch bei den NHA treten signifikante Nebenwirkungen auf, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken können. Deshalb besteht trotz verbesserter Therapieoptionen durch die NHA weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen aus Patientensicht, da weitere Faktoren wie kognitive Nebenwirkungen und Abgeschlagenheit insbesondere von den Patienten als sehr belastend angegeben werden [41].

Zusammengefasst besteht ein hoher Bedarf an neuen alternativen Therapieoptionen zusätzlich zu den bestehenden Zytostatika oder Inhibitoren des AR-Signalwegs, die das Fortschreiten der Erkrankung, mit all seinen psychischen und physischen Belastungen für den Patienten hinauszögern und sich auch positiv auf das Gesamtüberleben auswirken können. Darüber hinaus sollten neuartige Wirkstoffe ein differenziertes Nebenwirkungsspektrum aufweisen, da die Antihormontherapie (sowohl mittels ADT als auch NHA) sich z. B. negativ auf die Sexualfunktion der Patienten auswirken kann oder intime Beschwerden wie Miktionsstörungen oder Inkontinenz verursachen kann. Zudem bieten orale Wirkstoffe den Vorteil der Selbstbestimmung der Patienten mit einem nahezu normalen Alltagsleben und einem Minimum an Klinikaufenthalten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Olaparib

Olaparib ist der erste Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor der im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist. Für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) steht erstmalig eine Therapie zur Verfügung, die spezifisch für Patienten mit solchen Mutationen zugelassen ist. Da die Zulassung von NHA in immer frühere Stadien der Erkrankung rückt (z. B. für die Behandlung des nmCRPC oder des mHSPC), verstärkt sich der Bedarf von mCRPC-Patienten nach wirksamen und zugleich verträglichen Therapieoptionen mit alternativem Wirkmechanismus zu Zytostatika und Inhibitoren des AR-Signalwegs. Aufgrund der hohen biologischen Heterogenität des Prostatakarzinoms bedingt durch die unterschiedlichen genetischen Mutationen und der damit verbundenen hohen Variabilität im Therapieansprechen ist außerdem der Bedarf an zielgerichteten Therapien groß, mit denen sich die Erkrankung besser behandeln lässt. Olaparib adressiert mit seinem grundsätzlich unterschiedlichen und neuartigen Wirkmechanismus diesen Bedarf. In der PROfound-Studie führte die Behandlung mit Olaparib zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Therapie mit einer NHA (Abirateron oder Enzalutamid). Weiterhin verzögerte Olaparib das Auftreten einer Rückenmarkskompression durch Knochenmetastasen und führte zu einer deutlichen Reduktion von Schmerzen bei Erhalt der Lebensqualität und insgesamt guter Verträglichkeit (siehe Modul 4). Nachdem in den letzten Jahren die Zulassung von NHA bereits zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens in einer mit Hinblick auf den

Mutationsstatus unselektierten Population beigetragen hat, ermöglicht Olaparib spezifisch für Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen eine weitere Verbesserung der Überlebenszeit im Vergleich zu Abirateron oder Enzalutamid.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Es sind nur begrenzt Daten zur Inzidenz und Prävalenz des mCRPC bei Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) in Deutschland verfügbar, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist. Zunächst wird deshalb ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms im Allgemeinen sowie altersspezifische Unterschiede gegeben, bevor anhand der verfügbaren Quellen die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Olaparib bestmöglich schrittweise hergeleitet und die Unsicherheit der Schätzung diskutiert wird.

Inzidenz des Prostatakarzinoms

Offizielle Angaben zur Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10-Code C61) finden sich im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, der gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben wird und als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung gelten kann [1].

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate ist nach einem Anstieg über fast zwei Jahrzehnte seit 2003 weitgehend konstant und verlief zwischen 2011 und 2016 sogar deutlich rückläufig (siehe auch Abbildung 3). Eine ähnliche Entwicklung ist in vielen anderen westlichen Industrienationen zu beobachten und dürfte auf eine lange Zeit steigende, zuletzt aber wohl eher zurückgehende Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen sein. Eine Fortsetzung des beobachteten Trends über das Jahr 2016 hinaus bis ins Jahr 2020 ist laut RKI jedoch unwahrscheinlich [1]. Dies beeinflusst die Prognosen für die Folgejahre. Das RKI beschreibt im Methodenteil von „Krebs in Deutschland“, dass u. a. beim Prostatakarzinom aktuelle Trends stark durch Veränderungen in der Inanspruchnahme von Screeninguntersuchungen beeinflusst sind, so dass zur Prognose der Erkrankungshäufigkeiten stattdessen die altersspezifischen Erkrankungsdaten von 2016 bis 2020 als konstant angenommen werden. Lediglich der Effekt der demografischen Veränderungen auf die Zahl der Neuerkrankungen werde abgebildet [1].

je 100.000 (alter Europastandard)

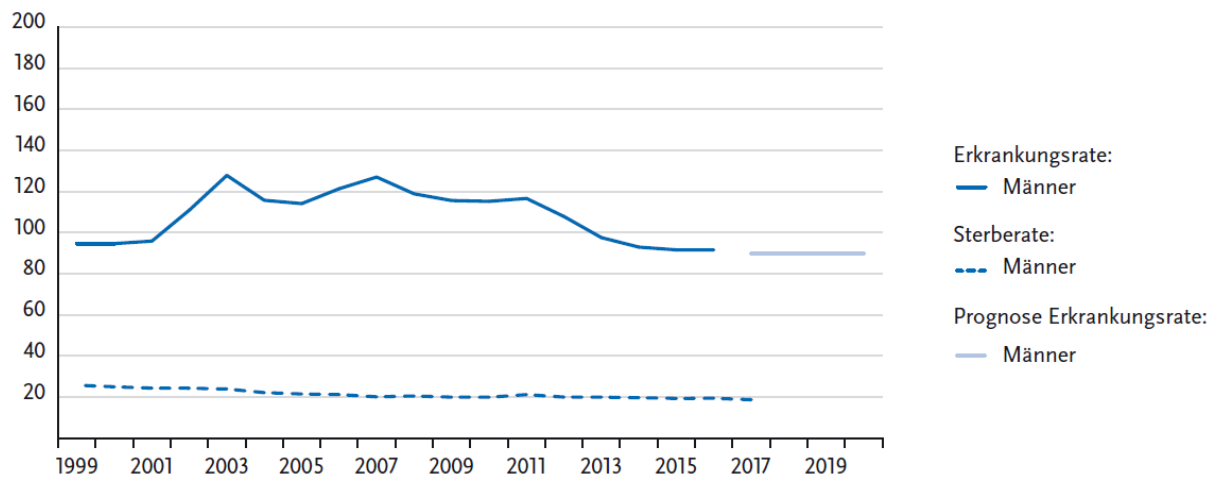


Abbildung 3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, ICD-10 C61, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

Quelle: [1].

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Das Prostatakarzinom ist eine Krebserkrankung des älteren Mannes und tritt vor dem 50. Lebensjahr nur selten auf. Die altersspezifischen Erkrankungsraten steigen mit dem Lebensalter an und liegen in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen am höchsten (siehe auch Abbildung 4). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1].

je 100.000

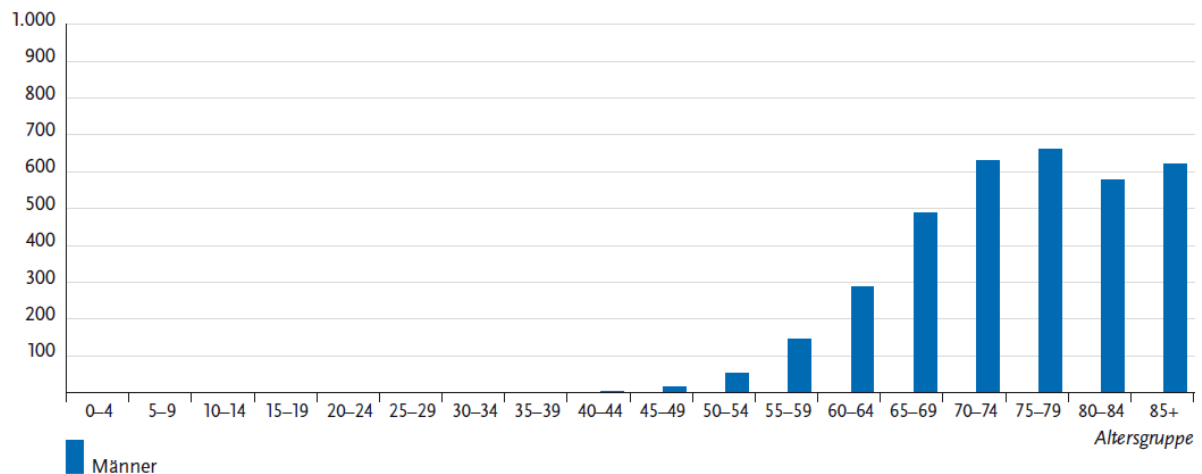


Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2015-2016

Quelle: [1].

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Die aktuellen Inzidenzzahlen liegen bis zum Jahr 2016 vor. In diesem Jahr wurden rund 58.780 Neuerkrankungen verzeichnet. Für die Prognose der Inzidenz und Prävalenz für das Jahr 2021

sowie die Folgejahre bis 2026 werden (analog zum Vorgehen des RKI – siehe oben) die Erkrankungsraten von 2016 als konstant angenommen und lediglich die demografischen Veränderungen berücksichtigt. Die folgende Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über die altersspezifischen Erkrankungsraten und genauen Fallzahlen der letzten fünf Jahre mit verfügbaren Daten aus der Datenbankabfrage beim ZfKD sowie die Prognose nach eigener Berechnung für das Jahr 2021.

Tabelle 3-6: Inzidenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland

Jahr	Inzidenzrate^a	Fallzahlen
2012	163,9	64.414
2013	150,6	59.455
2014	145,0	57.555
2015	144,4	57.996
2016	144,7	58.776
2021 (eigene Prognose) ^b	144,7	59.644

a: Rohe Inzidenzrate (pro 100.000 Einwohner)
b: Eigene Berechnung basierend auf der altersspezifischen Inzidenzrate von 2016 und der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 14. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2).
Quellen: [44-46].
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Prävalenz des Prostatakarzinoms

Der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Prostatakarzinom im Jahr 2016 bei rund 258.000 und die 10-Jahres-Prävalenz bei rund 496.200 [1]. Eine Abfrage der zugrundeliegenden Daten in der ZfKD-Datenbank liefert die exakten Zahlen. In der folgenden Tabelle 3-7 wird eine Übersicht über die Entwicklung der 5- und 10-Jahres-Prävalenzen (altersspezifische Prävalenzraten und Fallzahlen) der letzten fünf verfügbaren Jahre gegeben. Eine Prävalenzprognose seitens des RKI für 2021 ist nicht verfügbar. Analog zum Vorgehen des RKI werden die altersspezifischen Prävalenzraten von 2016 bis 2021 als konstant angenommen und auf die vom Statistischen Bundesamt für 2021 prognostizierte Bevölkerungszahl von 41.219.000 Männern bezogen [44-46]. Somit wird nur der Einfluss der demografischen Entwicklung abgebildet. Hierdurch ergibt sich für das Jahr 2021 eine 5-Jahres-Prävalenz von 261.328 Männern und eine 10-Jahres-Prävalenz von 502.583 Männern [44].

Tabelle 3-7: 5- und 10-Jahres-Prävalenz (rohe Rate und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland

Jahr	5-Jahres-Prävalenz		10-Jahres-Prävalenz	
	Prävalenzrate ^a	Fallzahlen	Prävalenzrate ^a	Fallzahlen
2012	744,4	293.164	1.299,6	511.782
2013	720,0	284.802	1.283,6	507.755
2014	691,8	275.586	1.267,1	504.752
2015	657,2	266.272	1.238,5	501.760
2016	634,0	258.026	1.219,3	496.224
2021 (Prognose) ^b	634,0	261.328	1.219,3	502.583

a: Rohe Rate (pro 100.000 Einwohner).
b: Eigene Berechnung basierend auf der altersspezifischen Prävalenzrate von 2016 und der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 14. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L2-W2).
Quelle: [44-46].
ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Ableitung der Zielpopulation

Während die Zahlen für das Prostatakarzinom im Allgemeinen auf einer sehr breiten Datenbasis beruhen, sind epidemiologische Kenn- oder Schätzzahlen für die Zielpopulation von Olaparib bisher wenig erhoben worden. Im Folgenden werden daher zur bestmöglichen Abschätzung der Patientenzahlen Informationen aus öffentlichen Quellen (RKI) sowie Ärztebefragungen (Publikation von Sternberg et al. und Oncology Dynamics Studie von IQVIA) zusammengeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um Unsicherheiten abzubilden.

Die Ableitung der Zielpopulation erfolgt schrittweise analog Abbildung 5.

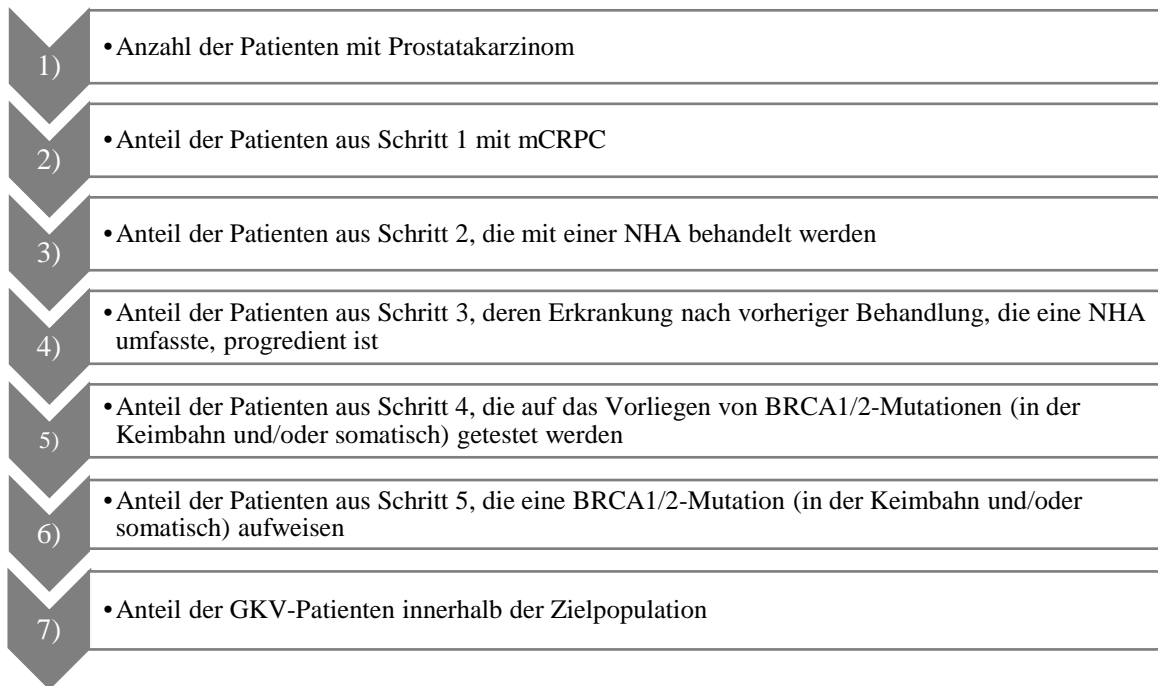


Abbildung 5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz

1. Patienten mit einem Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung, die mit einer günstigen Prognose verbunden ist, wenn der Tumor im Frühstadium entdeckt wird. Dies trifft für ca. zwei Drittel aller Erkrankungsfälle zu. Aufgrund der relativ langen Überlebensdauer wird ein prävalenzbasierter Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation gewählt. Als Ausgangsgröße wird die für das Jahr 2021 geschätzte 10-Jahres-Prävalenz herangezogen. Für diese Prognose wird analog zum Vorgehen des RKI im Bericht „Krebs in Deutschland“ angenommen, dass sich der in den letzten verfügbaren Jahren beobachtete Trend einer Abnahme bei den Erkrankungsraten nicht weiter fortsetzt, so dass die Prävalenzrate von 2016 herangezogen und lediglich die demografischen Veränderungen abgebildet werden (vergleiche Tabelle 3-7). Die prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz im Jahr 2021 beträgt demnach 502.583 Patienten.

2. Patienten aus Schritt 1 mit mCRPC

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit einem mCRPC wird auf Ärztebefragungen zurückgegriffen. Zum einen wurde bei IQVIA eine Auswertung von Oncology Dynamics-Daten beauftragt. Oncology Dynamics basiert auf einem Ärztepanel, über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten erhoben werden. Für die vorliegende Analyse wurden Daten aus Deutschland für den Zeitraum 01.04.2019 - 31.03.2020 (MAT Q1 2020) verwendet. In die Analyse gehen Daten von 4.824 Prostatakarzinompatienten (unabhängig vom Versicherungsstatus) ein. Die Auswertung nimmt auch eine Projektion der Daten von der erfassten Stichprobe auf die Gesamtzahl der deutschen Patienten innerhalb eines Jahres vor (nähere Beschreibung der Methodik siehe Abschnitt 3.2.6

sowie [47]). Für die Herleitung der Patientenzahlen werden hier lediglich die relativen Anteile der tatsächlich erfassten Patienten herangezogen. Von 4.824 Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom (ICD-10 Code C61) hatten 1.373 Patienten ein mCRPC, entsprechend einem Anteil von 28,5% [47, 48]. Da nur medikamentös behandelte Patienten erfasst werden, liegt eine Unterschätzung in diesem Herleitungsschritt vor. Dieser Anteilswert wird daher als Minimalwert herangezogen.

Sternberg et al. berichten über eine Datenextraktion vom Adelphi Real World Prostate Cancer Disease-Specific Programme© (DSP), einer Befragung von 348 Urologen und Onkologen im Zeitraum Dezember 2009 bis Mai 2010 in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien und Großbritannien [49]. Jeder Arzt stellte umfangreiche Informationen zu seinen zwei letzten CRPC-Patienten sowie den acht nachfolgenden Prostatakarzinompatienten zur Verfügung, die eine aktive oder palliative Behandlung erhielten. In Deutschland lag bei 296 von insgesamt 782 Prostatakarzinompatienten (37,9%) ein mCRPC vor. Bei Betrachtung aller 3.477 europäischen Prostatakarzinompatienten lag der Anteil für das mCRPC bei 32,2% (1.119 von 3.477 Patienten) [49]. Die hier ermittelten Anteile beruhen auf Patienten, die aktuell während des Befragungszeitraumes in der Praxis vorstellig wurden. Es kann vermutet werden, dass Patienten mit einem fortgeschrittenem Erkrankungsstadium wie dem mCRPC häufiger einen Arzt konsultieren als die Mehrzahl der Erkrankten in einem früheren Erkrankungsstadium. Der mCRPC-Anteil deutscher Patienten von 37,9% stellt somit vermutlich eine Überschätzung dar und wird als Maximalwert herangezogen.

Für die Ableitung der Zielpopulation wird für den Anteil der Patienten mit einem mCRPC an allen Prostatakarzinompatienten eine Spanne von 28,5-37,9%, entsprechend 143.236-190.479 Patienten, berücksichtigt.

3. Patienten aus Schritt 2, die mit einer NHA behandelt werden

Zur Abschätzung des Anteils von mCRPC-Patienten, die mit einer NHA (Abirateron oder Enzalutamid) behandelt werden, wird die Oncology-Dynamics-Auswertung herangezogen.

Die Oncology Dynamics-Auswertung weist 1.373 mCRPC-Patienten aus, von denen 248 Patienten eine NHA-Vorbehandlung erhalten hatten. Dies entspricht einem Anteil von 18,1% [47, 48]. Da nur die direkt vorangegangene Therapie medikamentös behandelte Patienten erfasst wird, liegt eine Unterschätzung vor. Zudem werden in diesem Herleitungsschritt nur die Patienten erfasst, die sich aktuell im mCRPC-Stadium befinden und nicht solche, die in früheren Erkrankungsstadien, z. B. mHSPC, nmCRPC bereits eine NHA-Vorbehandlung erhalten hatten. Gemäß Oncology-Dynamics-Auswertung ist dieser Anteil der Patienten gering (1-5%) und stellt vermutlich eine Unterschätzung dar.

Für den Anteil an Patienten, die mit einer NHA behandelt werden, wird entsprechend ein Anteil von 18,1% (25.926-34.477 Patienten) zugrunde gelegt.

4. Patienten aus Schritt 3, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist

Als bestmögliche Abschätzung für den Anteil der Patienten, die mit NHA vorbehandelt sind und deren Erkrankung fortschreitet, werden die Oncology Dynamics-Daten herangezogen. Diese weisen einen Progress bei 231 der 248 NHA-vorbehandelten mCRPC-Patienten aus (93,1%) [47, 48]. Da nur die jeweils letzte Vorbehandlung der Patienten erfasst wird und hierfür nur die mCRPC-Patienten berücksichtigt werden (mHSPC-Patienten oder CRPC-Patienten mit NHA-Vorbehandlung bleiben außen vor), liegt eine gewisse Unschärfe und vermutlich Unterschätzung vor. Allerdings machen die mHSPC- und CRPC-Patienten mit Progress nach vorheriger NHA-Behandlung nur einen geringen Teil der Gesamtpatientenzahl aus (12 von 1.310 mHSPC-Patienten und 1 von 192 CRPC-Patienten) [47].

Zur Abschätzung des Anteils der Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, wird ein Anteil von 93,1% angenommen, entsprechend 24.137-32.098 Patienten.

5. Patienten aus Schritt 4, die auf das Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) getestet werden

Da für eine Behandlung mit Olaparib im Anwendungsgebiet gemäß Zulassung eine BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) vorliegen muss, kommen nur jene Patienten für eine Therapie in Frage, deren Mutationsstatus bekannt ist. Bisher ist es noch keine gängige Praxis, den Mutationsstatus von Patienten mit einem Prostatakarzinom zu bestimmen. Olaparib ist der erste Wirkstoff, der spezifisch für Patienten mit einer somatischen oder Keimbahnmutation von BRCA1/2 zugelassen ist und eine Testung vor Anwendung erfordert.

Direkt nach Zulassung im 4. Quartal 2020 wird von einer noch relativ geringen Testhäufigkeit ausgegangen. Für das Jahr 2021 wird angenommen, dass unter den mCRPC-Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger NHA-Behandlung fortschreitet, 65% auf das Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation getestet werden. Somit ergeben sich 15.689-20.864 Patienten mit Test auf BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch).

6. Patienten aus Schritt 5, die eine BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen

Zur Bestimmung des Anteils derjenigen Patienten, die eine somatische oder Keimbahnmutation von BRCA1/2 aufweisen, werden die Mutationshäufigkeiten aus der Screeninguntersuchung der PROfound-Studie herangezogen. Eine BRCA1-Mutation lag bei 35 der untersuchten 2.793 Patienten vor (1,3%), BRCA2 war bei 272 Patienten mutiert (9,7%) [50].

Für den Anteil von mCRPC-Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) wird folglich in der Summe ein Anteil von 11,0% angesetzt. Bezogen auf diejenigen Patienten, die auf das Vorliegen der entsprechenden Mutationen getestet werden (Schritt 5), ergeben sich somit 1.726-2.295 mCRPC-Patienten, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, und die positiv auf eine somatische und/oder Keimbahn-Mutation von BRCA1/2 getestet werden.

In der nachfolgenden Tabelle 3-8 wird basierend auf den oben beschriebenen Anteilen die schrittweise Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Olaparib noch einmal zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, wird auf 1.726-2.295 Patienten geschätzt.

Tabelle 3-8: Ableitung der Zielpopulation

(Teil-)Population (Anteil in %)	Geschätzte Patientenzahl ^a	Quelle(n)
1) Patienten mit Prostatakarzinom	502.583	Eigene Berechnung [44-46]
2) Anteil der Patienten mit mCRPC (28,5-37,9%)	143.236-190.479	[47-49]
3) Anteil der mCRPC-Patienten, die mit einer NHA behandelt werden (18,1%)	25.926-34.477	[47]
4) Anteil der mCRPC-Patienten, deren Erkrankung unter NHA-Behandlung fortschreitet (93,1%)	24.137-32.098	[47]
5) Anteil der Patienten aus Schritt 4, die auf Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) getestet werden (BRCA 1/2: 65%)	15.689-20.864	Eigene Berechnung [48]
6) Patienten aus Schritt 5, die eine BRCA1/2-Mutation (in der Keimbahn und/oder somatisch) aufweisen (11%)	1.726-2.295	[50]
Anteil der Zielpopulation an der Gesamtheit der Patienten mit Prostatakarzinom: 0,34%-0,46%		
a Angabe von gerundeten Werten. Quelle: Eigene Berechnung; siehe auch Excel-Datei mit Übersicht über die Berechnungsschritte [48]. ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Prognostizierte Inzidenzentwicklung

Bei der Prognose wird von einer weitgehend konstanten Entwicklung ausgegangen, die überwiegend durch die zu erwartenden demografischen Veränderungen bestimmt wird (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenzentwicklung

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Prostatakarzinom	59.644	59.716	59.760	59.776	59.763	59.721
Prognose unter Annahme konstanter Erkrankungsraten und unter Einbeziehung der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung (Variante G1-L2-W2) [44-46].						

Prognostizierte Prävalenzentwicklung des Prostatakarzinoms und Prognose der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Auch hier wird von einer weitgehend konstanten Entwicklung ausgegangen, die überwiegend durch die zu erwartenden demografischen Veränderungen bestimmt wird. Die Patientenzahlen in der Zielpopulation entsprechen einem Anteil von 0,34-0,46% an der Gesamtprävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2021, unter Annahme einer Testraten auf Vorliegen der BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) von 65%. Ab dem Jahr 2022 wird von höheren Testraten ausgegangen, deren Plateau ab dem Jahr 2023 erreicht wird, und die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation unter Berücksichtigung der für das jeweilige Jahr prognostizierten Gesamtprävalenz des Prostatakarzinoms analog wie für das Jahr 2021 berechnet (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognostizierte Entwicklung der 10-Jahres-Prävalenz und der Patientenzahlen in der Zielpopulation

	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Prostatakarzinom	502.583	503.193	503.559	503.693	503.583	503.229
Testrate BRCA1/2	65%	74%	80%	80%	80%	80%
Zielpopulation	1.726-2.295	1.967-2.616	2.128-2.830	2.129-2.831	2.128-2.830	2.127-2.828
Prognose unter Annahme konstanter Erkrankungsraten und unter Einbeziehung der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung (Variante G1-L2-W2). Die Patientenzahlen in der Zielpopulation entsprechen einem Anteil von 0,34-0,46% an der Gesamtprävalenz des Prostatakarzinoms im Jahr 2021, unter Berücksichtigung einer Testrate auf Vorliegen der BRCA1/2-Mutation von 65%. In den Folgejahren wird von höheren Testraten ausgegangen, unter Erreichen eines Plateaus ab 2023 (80%) und die Prognose ausgehend von den prognostizierten Gesamtprävalenzzahlen für die jeweiligen Jahre wie für 2021 beschrieben analog vorgenommen [44-46, 51]. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation

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

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

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaparib	1.726-2.295	1.486-1.976
Quelle: [48]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung dargestellt und die Zielpopulation von erwachsenen Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, berechnet. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 1.726-2.295 Patienten.

Patienten unter 18 Jahren sind nicht Teil der Zielpopulation, da Olaparib gemäß den Angaben der Fachinformation derzeit nicht für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen indiziert ist [52]. Der durch das RKI bezifferte Altersgradient der Erkrankung (mittleres Erkrankungsalter 72 Jahre) [1] lässt jedoch vermuten, dass der Anteil dieser Altersgruppe an der Prävalenz nicht relevant ist. Daher wird an dieser Stelle keine Reduktion der Patientenzahlen vorgenommen.

7. Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt auf Basis des Anteils männlicher GKV-Versicherter an der männlichen deutschen Bevölkerung. Für die Berechnung wurden die aktuellen Zahlen zum Stand der deutschen Bevölkerung des Statistischen Bundesamtes verwendet, sowie die entsprechenden offiziellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit zur Anzahl der männlichen Versicherten in der GKV. Die

Anzahl GKV-versicherter männlicher Mitglieder und mitversicherter Angehöriger betrug 35.325.980 (Stichtag 1. Juli 2020) [53]. Zum Stichtag 30.06.2020 betrug die männliche Bevölkerung 41.017.498 Einwohner [54]. Daraus lässt sich ein Anteil an GKV-Versicherten von 86,1% errechnen und somit eine Spanne von 1.486-1.976 GKV-versicherter Patienten innerhalb der Zielpopulation von Olaparib.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist, und für die Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	1.486-1.976 ^a
<p>a: Die Angabe zur Anzahl der Patienten in der GKV bezieht sich auf die gesamte Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet. Der Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, für die Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist nicht quantifizierbar.</p> <p>Quelle: [48].</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz</p>			

Die Patientenpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen umfasst diejenigen Patienten, für die Abirateron/Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Zudem wird eine weitere Patientengruppe von der Zielpopulation umfasst, für die Docetaxel/Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Es liegen jedoch keine verlässlichen Quellen vor, die eine Quantifizierung dieser beiden Patientengruppen ermöglichen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ergab die Auswertung der für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Resultate der PROfound-Studie in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Therapie mit Olaparib. Für Patienten, für die Docetaxel oder Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, liegen keine Daten vor. Somit ist für diese zweite Patientengruppe ein Zusatznutzen nicht belegt.

3.2.6 .Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Abschnitts dienten die aktuelle evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) . Darüber hinaus wurde Sekundärliteratur herangezogen und auf die Daten des ZfKD des RKI zurückgegriffen.

Neben den offiziellen Daten des RKI wurde für die Herleitung der Patientenzahlen eine Auswertung von Behandlungsdaten durch IQVIA beauftragt (Oncology Dynamics ad hoc-Studie). Oncology Dynamics erhebt auf Basis eines repräsentativen Ärztepannels anonymisierte patientenbezogene Behandlungsprofile, Krankheitsverläufe (Progression, Rezidiv), Diagnoseergebnisse (z. B. Histologie, Metastasen, Biomarker und Mutationen) sowie Therapie- und Dosierungsinformationen. Teilnehmende Panelärzte berichten einmal pro Quartal über einen webbasierten Fragebogen Behandlungsinformationen und Krankheitsverläufe zu ihren aktuellsten in Behandlung befindlichen Tumorpatienten. Somit umfasst der Bericht des Arztes nicht alle seine Patienten. Ein Panelarzt wird grundsätzlich nach bestimmten Kriterien ausgewählt wie z. B., dass er den Tumorpatienten, den er berichtet, im Berichtszeitraum persönlich medikamentös mit einer Chemo-, Hormon- oder zielgerichteten Therapie behandelt haben muss. Dabei wird ein Fragebogen pro Behandlungsprofil erfasst. Die Behandlungsverläufe werden retrospektiv unter Zuhilfenahme der Patientenakte für die aktuelle und die vorausgegangene Therapie dokumentiert. Neben den dokumentierten Patientenfällen (sample patients) werden Hochrechnungen der behandelten Patientenzahlen (projected patients) zur Verfügung gestellt. In der vorliegenden Herleitung der Patientenzahlen werden zur Anteilsberechnung in den einzelnen Schritten lediglich die dokumentierten Patientenfälle ohne Hochrechnung herangezogen. Die in der vorliegenden Auswertung identifizierten Patienten wurden von 147 Ärzten berichtet (12% der Patienten von Hämato-Onkologen und 88% der Patienten von Urologen) [47].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. AusgabeKorrigierte Fassung vom 17.08.2020. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 02.10.2020]
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf. [Zugriff am: 10.02.2020]
3. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2014. Verfügbar unter: https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf. [Zugriff am: 11.02.2020]

4. Deutsche Krebshilfe. Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2016. Verfügbar unter:
https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Prostatakrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 11.02.2020]
5. Wittekind C. Urologische Tumoren. In: Wittekind C, (Hrsg.). Klassifikation maligner Tumoren - Achte Auflage. Darmstadt: Wiley-VCH; 2017.
6. Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. Dtsch Arztebl. 2016;113:14-7.
7. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
8. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(18_suppl):LBA2-LBA.
9. Pfitzenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(14):242-7.
10. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Transl Androl Urol. 2015;4(3):365-80.
11. Cathomas R. Systemische Therapien beim Prostatakarzinom - Hormonablativ und chemotherapeutische Optionen. Onkologie. 2008;1:23-9.
12. Bohmer D, Wirth M, Miller K, Budach V, Heidenreich A, Wiegel T. Radiotherapy and Hormone Treatment in Prostate Cancer. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(14):235-41.
13. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630-42.
14. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020.
15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. Erleada® 60 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2020.
16. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2018.
17. Bayer AG. Fachinformation. NUBEQA® 300 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2020.
18. Bayer AG. Fachinformation. Xofigo® 1.100 kBq/ml Injektionslösung. Stand: April 2020.
19. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol. 2013;31(14):1748-57.
20. Mitra A, Fisher C, Foster CS, Jameson C, Barbachanno Y, Bartlett J, et al. Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. Br J Cancer. 2008;98(2):502-7.
21. Na R, Zheng SL, Han M, Yu H, Jiang D, Shah S, et al. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Distinguish Risk for Lethal and Indolent Prostate Cancer and are Associated with Early Age at Death. Eur Urol. 2017;71(5):740-7.

22. Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T, Jonasson JG, Olafsdottir EJ, Olafsdottir GH, et al. Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(12):929-35.
23. Abida W, Armenia J, Gopalan A, Brennan R, Walsh M, Barron D, et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017.
24. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell.* 2015;162(2):454.
25. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2019.
26. Adashek JJ, Jain RK, Zhang J. Clinical Development of PARP Inhibitors in Treating Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cells.* 2019;8(8).
27. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol.* 2015;67(3):470-9.
28. Eisenberger MA, Antonarakis ES. Hormonal Therapy or Chemotherapy for Metastatic Prostate Cancer - Playing the Right CARD. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2564-6.
29. Terada N, Maughan BL, Akamatsu S, Kobayashi T, Yamasaki T, Inoue T, et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol.* 2017;24(6):441-8.
30. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate.* 2014;74(13):1278-85.
31. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2506-18.
32. Mezynski J, Pezaro C, Bianchini D, Zivi A, Sandhu S, Thompson E, et al. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? *Ann Oncol.* 2012;23(11):2943-7.
33. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;66(4):646-52.
34. van Soest RJ, de Morree ES, Kweldam CF, de Ridder CMA, Wiemer EAC, Mathijssen RHJ, et al. Targeting the Androgen Receptor Confers In Vivo Cross-resistance Between Enzalutamide and Docetaxel, But Not Cabazitaxel, in Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;67(6):981-5.
35. Pereira-Salgado A, Kwan EM, Tran B, Gibbs P, De Bono J, M IJ. Systematic Review of Efficacy and Health Economic Implications of Real-world Treatment Sequencing in Prostate Cancer: Where Do the Newer Agents Enzalutamide and Abiraterone Fit in? *Eur Urol Focus.* 2020.
36. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): US Claims Database Analysis. *Annals of Oncology.* 2014;25.
37. Mehtälä J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarro MS, Stattin P, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer. *PLoS One.* 2020;15(2):e0227552.

38. Hegemann M, Maas M, Rausch S, Walz S, Bedke J, Stenzl A, et al. Current concepts and trends in the treatment of bone metastases in patients with advanced prostate cancer. *Asian J Androl.* 2019.
39. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. *Psychooncology.* 2006;15(4):306-20.
40. de Freitas HM, Ito T, Hadi M, Al-Jassar G, Henry-Szatkowski M, Nafees B, et al. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. *Adv Ther.* 2019;36(2):318-32.
41. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Clin Ther.* 2017;39(4):723-37.
42. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;103:78-87.
43. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):111-21.
44. AstraZeneca. Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Abschnitt 3.2. 2020.
45. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 in Deutschland. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2018) - Variante 6 (G1-L2-W2): Auswirkungen einer sinkenden Geburtenhäufigkeit, auszugsweise für die Jahre 2020 - 2026 (Stichtag jeweils 31.12.) 2020. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-06>. [Zugriff am: 01.10.2020]
46. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). ZfKD-Datenbankabfragen zur Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61). Fallzahlen und Rohe Rate für die Jahre 2012-2016 auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 17.12.2019. 2020. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 01.10.2020]
47. IQVIA. Oncology Dynamics Prostatakarzinom ad hoc Studie. 2020.
48. AstraZeneca. Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2020.
49. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol.* 2013;13:58.
50. de Bono JS, Fizazi, K., Saad, F., Shore, N., Sandhu, S.K., et al., . Central, prospective detection of homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) screened for the PROfound study. 2019. S. v328-9.
51. AstraZeneca. Prognose der Zielpopulation in den Folgejahren in Abschnitt 3.2. 2020.
52. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 09.11.2020]

53. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - September 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) zum Stichtag 1. Juli 2020. Stand: 30. September 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_September_2020.pdf. [Zugriff am: 06.10.2020]
54. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand zum 30.06.2020. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 06.10.2020]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Kontinuierlich, 2x täglich zwei 150 mg-Tabletten	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>				
Abirateron + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Abirateron: Kontinuierlich, 1x täglich zwei 500 mg-Tabletten	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
		Prednison: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
		Prednisolon: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Kontinuierlich, 1x täglich vier 40 mg-Tabletten	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Taxane				
Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Docetaxel: 75 mg/m ² KOF als einstündige Infusion alle 3 Wochen	17 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung
		Prednison: Kontinuierlich, 2x täglich eine 5 mg-Tablette	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
		Prednisolon: Kontinuierlich, 2x täglich eine halbe 10 mg-Tablette	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
Cabazitaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Cabazitaxel: 25 mg/m ² KOF als einstündige Infusion alle 3 Wochen	17 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung
		Prednison: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
		Prednisolon: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	Kontinuierliche Behandlung (365 Tage/Jahr)	1 Tag/Behandlung
Konventionelle Androgendeprivationstherapie^a				
GnRH-Agonisten				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Goserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung
Buserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
GnRH-Antagonisten				
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12 Behandlungen/Jahr	1 Tag/Behandlung
Nichtmedikamentöse Verfahren				
Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Einmaliger stationärer Eingriff	1 Behandlung/Jahr	1-9 Tage/Behandlung
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie [1].</p> <p>Quelle: [2-11].</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, KOF: Körperoberfläche, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 300 mg (zwei 150 mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden [6].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abirateron + Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Abirateron-Dosis 1.000 mg (zwei 500 mg-Tabletten) als tägliche Einmalgabe. Beim mCRPC wird Abirateron mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet [11].

Enzalutamid

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Enzalutamid-Dosis 160 mg (vier 40 mg-Filmtabletten oder zwei 80 mg-Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe [9]. Für Enzalutamid-Filmtabletten in der Wirkstärke von 80 mg liegt allerdings kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor. Aus diesem Grund wird für die Kostenrechnung nur die Filmtablette in der Wirkstärke von 40 mg berücksichtigt.

Docetaxel + Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Docetaxel-Dosis 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als einstündige Infusion alle drei Wochen. Es werden zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben [2].

Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Cabazitaxel-Dosis 25 mg/m² KOF als einstündige intravenöse Infusion alle drei Wochen in Kombination mit täglicher oraler Gabe von 10 mg Prednison oder Prednisolon während der gesamten Behandlung [4].

Konventionelle Androgendeprivationstherapie

Die konventionelle ADT wird begleitend zur Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT fortgesetzt. Der G-BA benennt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch hierfür die chirurgische Kastration (Orchiektomie) oder die medikamentöse Kastration mittels GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten. Unter den GnRH-Agonisten nennt der G-BA Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Histrelin. Unter den GnRH-Antagonisten nennt der G-BA Degarelix und Abarelix [1]. Für Histrelin und Abarelix liegen allerdings keine Einträge in der Lauer-Taxe vor. Im Arzneimittelinformationssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) werden beide Wirkstoffe unter den nicht verkehrsfähigen Arzneimitteln gelistet. Für Histrelin und Abarelix können somit keine Angaben in Abschnitt 3.3 gemacht werden.

Für die Therapie mit GnRH-Agonisten sind unterschiedliche Behandlungsmodalitäten möglich, bei denen das Arzneimittel in Zeitabständen von einem, drei oder sechs Monaten als Depot unterschiedlicher Wirkstärke verabreicht wird. Für die Darstellung in Abschnitt 3.3 wurde die wirtschaftlichste Behandlungsmodalität basierend auf dem Preis pro Einheit in den entsprechenden Packungsgrößen berücksichtigt. Im Versorgungsalltag sind somit Abweichungen von den hier dargestellten Behandlungsmodalitäten, Verbrauch und Jahrestherapiekosten möglich, sofern der behandelnde Arzt eine abweichende Behandlungsmodalität für den Patienten als geeigneter erachtet.

GnRH-Agonisten

Triptorelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Triptorelin-Dosis 22,5 mg, die alle sechs Monate (24 Wochen) als intramuskuläre Einzelinjektion angewendet wird. Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit mCRPC sollte die Behandlung mit GnRH-Agonisten fortgeführt werden [7].

Goserelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Goserelin-Dosis 10,8 mg, die alle drei Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird [10].

Leuprorelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Leuprorelin-Dosis 11,25 mg, die alle drei Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird. Die Behandlung der Patienten mit einem GnRH-Agonisten kann auch nach Erreichen einer Kastrationsresistenz fortgeführt werden [5].

Buserelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Buserelin-Dosis 9,45 mg, die alle drei Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird [8].

GnRH-Antagonisten

Degarelix

Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 240 mg nacheinander in zwei subkutanen Injektionen von je 120 mg gegeben. Darauf folgt eine monatliche Erhaltungsdosis von 80 mg, die als subkutane Injektion verabreicht wird [3].

Nicht medikamentöse Verfahren

Orchiektomie

Die bilaterale Orchiektomie umfasst die chirurgische Kastration durch Entfernung beider Hoden. Präferiert wird im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings das Verfahren der subkapsulären Orchiektomie, da durch Belassen des Nebenhodens, des Samenstranges sowie der *Tunica albuginea* kein „leeres“ Skrotum wie bei der klassischen Orchiektomie zurückbleibt [12, 13]. Die einmalige Behandlung erfolgt stationär mit einer mittleren Verweildauer im Krankenhaus von ein bis sechs Tagen (siehe näheres hierzu in Abschnitt 3.3.3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Kontinuierlich, 2x täglich zwei 150 mg-Tabletten	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>			
Abirateron + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Abirateron: Kontinuierlich, 1x täglich zwei 500 mg-Tabletten	365
		Prednison: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	365
		Prednisolon: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	365
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Kontinuierlich, 1x täglich vier 40 mg-Tabletten	365
Taxane			
Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren	Docetaxel: 75 mg/m ² KOF als einstündige Infusion alle 3 Wochen	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Prednison: Kontinuierlich, 2x täglich eine 5 mg-Tablette	365
		Prednisolon: Kontinuierlich, 2x täglich eine halbe 10 mg-Tablette	365
Cabazitaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Cabazitaxel: 25 mg/m ² KOF als einstündige Infusion alle 3 Wochen	17,4
		Prednison: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	365
		Prednisolon: Kontinuierlich, 1x täglich eine halbe 20 mg-Tablette	365
Konventionelle Androgendeprivationstherapie^a			
GnRH-Agonisten			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 24 Wochen	2
Goserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	10,8 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	11,25 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Buserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	9,45 mg als subkutane Injektion alle 12 Wochen	4
GnRH-Antagonisten			
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	240 mg Anfangsdosis als subkutane Injektion gefolgt von 80 mg Erhaltungsdosis als subkutane Injektion im monatlichen Abstand	12
Nichtmedikamentöse Verfahren			
Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Einmaliger stationärer Eingriff	1-9
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie [1]. Quelle: [2-11].</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, KOF: Körperoberfläche, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	365	600 mg (2x täglich 2 Tabletten à 150 mg)	219.000 mg (\cong 1.460 Tabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Neue hormonelle Substanzen				
Abirateron + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Abirateron: 365	1.000 mg (1x täglich 2 Tabletten à 500 mg)	365.000 mg (\cong 730 Tabletten)
		Prednison: 365	10 mg (1x täglich 0,5 Tabletten à 20 mg)	3.650 mg (\cong 182,5 Tabletten)
		Prednisolon: 365	10 mg (1x täglich 0,5 Tabletten à 20 mg)	3.650 mg (\cong 182,5 Tabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	365	160 mg (1x täglich 4 Tabletten à 40 mg)	58.400 mg (\cong 1.460 Tabletten)
Taxane				
Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Docetaxel: 17,4	153,02 mg (1x alle 3 Wochen 2 Flaschen à 80 mg)	2.784 mg (\cong 34,8 Flaschen)
		Prednison: 365	10 mg (2x täglich 1 Tablette à 5 mg)	3.650 mg (\cong 730 Tabletten)
		Prednisolon: 365	10 mg (2x täglich 0,5 Tabletten à 10 mg)	3.650 mg (\cong 365 Tabletten)
Cabazitaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Cabazitaxel: 17,4	51,01 mg (1x alle 3 Wochen 1 Flasche à 60 mg)	1.044 mg (\cong 17,4 Flaschen)
		Prednison: 365	10 mg (1x täglich 0,5 Tabletten à 20 mg)	3.650 mg (\cong 182,5 Tabletten)
		Prednisolon: 365	10 mg (1x täglich 0,5 Tabletten à 20 mg)	3.650 mg (\cong 182,5 Tabletten)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Konventionelle Androgendeprivationstherapie^a				
<i>GnRH-Agonisten</i>				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	2	22,5 mg (1 Flasche à 22,5 mg)	45 mg (\cong 2 Flaschen)
Goserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	4	10,8 mg (1 Flasche à 10,8 mg)	43,2 mg (\cong 4 Flaschen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	4	11,25 mg (1 Flasche à 11,25 mg)	45 mg (\cong 4 Flaschen)
Buserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	4	9,45 mg (1 Flasche à 9,45 mg)	37,8 mg (\cong 4 Flaschen)
GnRH-Antagonisten				
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Anfangsdosis: 1	240 mg (2 Flaschen à 120 mg)	240 mg (\cong 2 Flaschen)
		Erhaltungsdosis: 11	80 mg (1x alle 4 Wochen 1 Flasche à 80 mg)	880 mg (\cong 11 Flaschen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nichtmedikamentöse Verfahren				
Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	1-9	Nicht anwendbar	
<p>a: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie [1]. Quelle: [2-11, 14, 15]. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-11].

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der KOF erfolgte die Berechnung der mittleren KOF von Männern auf Basis der Formel von Du Bois [14]:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (cm)}^{0,725}$$

Für Körpergewicht und Körpergröße wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. So beträgt die durchschnittliche Körpergröße von Männern in Deutschland 1,79 m; das Durchschnittsgewicht beträgt 85 kg [15]. Hieraus berechnet sich eine mittlere KOF von 2,04 m².

Für die Berechnung des Jahresverbrauchs wurden die jeweils wirtschaftlichsten Packungsgrößen berücksichtigt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca) 5.484,14 € (Packung mit 112 Tabletten à 150 mg)	5.164,35 € (5.484,14 €- 318,02 €- 1,77 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>		
Abirateron	ZYTIGA® (Janssen-Cilag) 3.429,77 € (Packung mit 56 Tabletten à 500 mg)	3.428,00 € (3.429,77 €- 1,77 €)
Enzalutamid	Xtandi™ (Astellas) 3.336,07 € (Packung mit 112 Tabletten à 40 mg)	3.334,30 € (3.336,07 €- 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Taxane</i>		
Docetaxel	Docetaxel axios (axios Pharma) 570,26 € (Durchstechflasche à 80 mg)	541,25 € (570,26 €- 27,24 €- 1,77 €)
Cabazitaxel	JEVTANA® (Sanofi) 3.864,35 € (Durchstechflasche à 60 mg)	3.639,45 € (3.864,35 €- 223,13 €- 1,77 €)
<i>Glucocorticoide</i>		
Prednison	Decortin® (Merck Serono) 16,05 € (Packung mit 100 Tabletten à 5 mg)	13,85 € (16,05 €- 0,43 €- 1,77 €)
	Decortin® (Merck Serono) 28,28 € (Packung mit 100 Tabletten à 20 mg)	25,82 € (28,28 €- 1,42 €- 1,77 €)
Prednisolon	Decortin® H (Merck Serono) 17,10 € (Packung mit 100 Tabletten à 10 mg)	14,82 € (17,10 €- 0,51 €- 1,77 €)
	Decortin® H (Merck Serono) 20,81 € (Packung mit 100 Tabletten à 20 mg)	18,23 € (20,81 €- 0,81 €- 1,77 €)
Konventionelle Androgendeprivationstherapie^b		
<i>GnRH-Agonisten</i>		
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg (Ipsen Pharma) 920,37 € (Packung mit 1 Flasche à 22,5 mg)	866,94 € (920,37 €- 51,66 €- 1,77 €)
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg (AstraZeneca) 987,74 € (Packung mit 2 Flaschen à 10,8 mg)	930,48 € (987,74 €- 55,49 €- 1,77 €)
Leuprorelin	Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg (Ratiopharm) 712,09 € (Packung mit 2 Flaschen à 5 mg)	623,39 € (712,09 €- 34,14 €- 52,79 - 1,77 €)
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg (Sanofi) 1.001,96 € (Packung mit 2 Flaschen à 9,45 mg)	943,89 € (1.001,96 €- 56,30 €- 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
GnRH-Antagonisten		
Degarelix	FIRMAGON 80 mg (Ferring Arzneimittel) 556,97 € (Packung mit 3 Flaschen à 80 mg)	524,18 € (556,97 €- 31,02 €- 1,77 €)
	FIRMAGON 120 mg (Ferring Arzneimittel) 340,04 € (Packung mit 2 Flaschen à 120 mg)	319,57 € (340,04 €- 18,70 €- 1,77 €)
Nichtmedikamentöse Verfahren		
Orchiektomie	Nicht anwendbar	
<p>a: Es handelt sich um einen Festbetrag. b: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie [1]. Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der MwSt.-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigegefügte Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, MwSt.: Mehrwertsteuer</p>		

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

Medikamentöse Therapien

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) entnommen. Die Kostenberechnung wird im Folgenden beispielhaft erklärt:

Der Preis für eine Packung Lynparza® 150 mg Filmtabletten errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (5.484,14 €), abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Absatz 1 § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V
7% des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens: 318,02 €
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V: 1,77 €

Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Vom Wert des Festbetrages wurden 10% des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V abgezogen.

Nichtmedikamentöse Verfahren

Die subkapsuläre Orchiektomie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet das bevorzugte chirurgische Verfahren, da durch Belassen des Nebenhodens, des Samenstranges sowie der

Tunica albuginea kein „leeres“ Skrotum wie bei der klassischen Orchiektomie zurückbleibt [12, 13].

Der für die Abrechnung notwendige Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code lautet 5-622.x [16]. Im Webgrouper der DRG Research Group ergibt sich für die Diagnose C61 („Bösartige Neubildung der Prostata“) und des oben genannten OPS-Codes die diagnosebezogene Fallgruppe (DRG) M04B („Eingriffe am Hoden mit bestimmtem Eingriff bei Orchitis mit Abszess *oder* bösartiger Neubildung *oder* bestimmte Eingriffe am Hoden *oder* bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung“) [17]. Für diese DRG gibt der Fallpauschalenkatalog 2020 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus eine Verweildauer im Krankenhaus von 1-9 Tagen und eine Bewertungsrelation von 0,895 an [18]. Das effektive Entgelt für den operativen Eingriff beträgt 3.293,26 €[17].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>				
Abirateron + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-

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
Taxane				
Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1	17,4
Cabazitaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1	17,4
Konventionelle Androgendeprivationstherapie^a				
GnRH-Agonisten				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-

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
Goserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-
Buserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-

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
GnRH-Antagonisten				
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-
Nichtmedikamentöse Verfahren				
Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-	-
a: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie [1]. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation von Docetaxel und Cabazitaxel ist die Zubereitung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung vor der Anwendung notwendig [2, 4].

Für alle weiteren Wirkstoffe liegen bei der Inanspruchnahme zusätzlicher GKV-Leistungen keine regelhaften Abweichungen vor, sodass auf eine Darstellung weiterer Zusatzleistungen verzichtet wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	81,00 €
Quelle: [19]. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe kann für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung ein Betrag von 81,00 € abgerechnet werden [19].

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-

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

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>			
Abirateron + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
<i>Taxane</i>			
Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.409,40 €
Cabazitaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.409,40 €

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
Konventionelle Androgendeprivationstherapie^a			
<i>GnRH-Agonisten</i>			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
Goserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
Leuprorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
Buserelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
<i>GnRH-Antagonisten</i>			
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-

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
Nichtmedikamentöse Verfahren			
Orchiektomie	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	-	-
a: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie [1]. BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Olaparib + ADT: Min: 67.320,99 €+ 1.246,78 €= 68.567,77 € Max: 67.320,99 €+ 3.293,26 €= 70.614,25 €	-	-	Olaparib + ADT: 68.567,77 €- 70.614,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Neue hormonelle Substanzen</i>					
Abirateron + Prednison <i>oder</i> Prednisolon (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA	Abirateron + Prednison + ADT: Min: 44.686,43 €+ 45,79 €+ 1.246,78 €= 45.979,00 € Max: 44.686,43 €+ 45,79 €+ 3.293,26 €= 48.025,48 €	-	-	Abirateron + Prednison + ADT: 45.979,00 €- 48.025,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	umfasste, progredient ist	Abirateron + Prednisolon + ADT: Min: 44.686,43 €+ 33,27 €+ 1.246,78 €= 45.966,48 € Max: 44.686,43 €+ 33,27 €+ 3.293,26 €= 48.012,96 €	--	-	Abirateron + Prednisolon + ADT: 45.966,48 €- 48.012,96 €
Enzalutamid (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Enzalutamid + ADT: Min: 43.464,98 €+ 1.246,78 €= 44.711,76 € Max: 43.464,98 €+ 3.293,26 €= 46.758,24 €	-	-	Enzalutamid + ADT: 44.711,76 €- 46.758,24 €
Taxane					
Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA	Docetaxel + Prednison + ADT: Min: 18.835,50 €+ 101,11 €+ 1.246,78 €= 20.183,39 € Max: 18.835,50 €+ 101,11 €+ 3.293,26 €= 22.229,87 €	-	1.409,40 €	Docetaxel + Prednison + ADT: 21.592,79 €- 23.639,27 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	umfasste, progredient ist	Docetaxel + Prednisolon + ADT: Min: 18.835,50 €+ 54,08 €+ 1.246,78 €= 20.136,36 € Max: 18.835,50 €+ 54,08 €+ 3.293,26 €= 22.182,84 €	-	1.409,40 €	Docetaxel + Prednisolon + ADT: 21.545,76 €- 23.592,24 €
Cabazitaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon (+ konventionelle ADT als Begleittherapie)	Erwachsene Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist	Cabazitaxel + Prednison + ADT: Min: 63.326,43 €+ 45,79 €+ 1.246,78 €= 64.619,00 € Max: 63.326,43 €+ 45,79 €+ 3.293,26 €= 66.665,48 €	-	1.409,40 €	Cabazitaxel + Prednison + ADT: 66.028,40 €- 68.074,88 €
		Cabazitaxel + Prednisolon + ADT: Min: 63.326,43 €+ 33,27 €+ 1.246,78 €= 64.606,48 € Max: 63.326,43 €+ 33,27 €+ 3.293,26 €= 66.652,96 €	-	1.409,40 €	Cabazitaxel + Prednisolon + ADT: 66.015,88 €- 68.062,36 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € ^{a,b}	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro
<p>a: Die Berechnung basiert auf dem Preis pro Tablette bzw. Flasche multipliziert mit dem jeweiligen Jahresverbrauch (siehe Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16).</p> <p>b: Für die Untergrenze wurde die günstigste Form der konventionellen ADT herangezogen (Behandlung mit Leuprorelin), für die Obergrenze wurde die teuerste Form berücksichtigt (Orchiektomie).</p> <p>Hinweis: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung beträgt der Mehrwertsteuer MwSt.-Satz in Deutschland 16%. In den Tabellen des Moduls werden die Kosten basierend auf dem aktuell gültigen MwSt.-Satz von 16% dargestellt. In der beigefügten Excel-Tabelle sind zusätzlich die Berechnungen basierend auf einem MwSt.-Satz von 19% ausgewiesen.</p> <p>Quelle: [20].</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie, BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon, mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, NHA: Neue hormonelle Substanz, MwSt.: Mehrwertsteuer</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Olaparib ist der erste zugelassene PARP-Inhibitor, der im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung steht. Bisher gibt es keine weiteren Therapieoptionen für diese spezifische Patientenpopulation, eine genaue Spezifizierung der Versorgungsanteile kann daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht abgeleitet werden. Folgende Parameter könnten die Versorgungsanteile beeinflussen:

Kontraindikationen

Aufgrund von Kontraindikationen sollten gemäß Fachinformation von Olaparib innerhalb der Zielpopulation nicht behandelt werden:

- Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und sollte nur stattfinden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.

- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Für keine der aufgezählten Gruppen gibt es belastbare Informationen, die zur Ermittlung einer Schätzzahl hinsichtlich ihres durchschnittlichen Anteils an der gesamten Zielpopulation herangezogen werden könnten.

Therapieabbrüche

Ein Unterbrechen bzw. der Abbruch einer Therapie mit Olaparib ist gemäß Fachinformation vorgesehen für:

- auftretende Fälle von Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Anämie), sofern dies als notwendig erachtet wird.
- Patienten, die eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen.
- Patienten, bei denen ein myelodysplastisches Syndrom und/oder akute myeloische Leukämie während der Therapie festgestellt werden, und für die eine zusätzliche onkologische Therapie empfohlen wird.
- Patienten, die neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln, oder bei denen eine radiologische Anomalie auftritt.

In der PROfound-Studie brachen 19 Patienten (18,6%) im Olaparib-Arm die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, im Vergleichsarm waren es 6 Patienten (10,3%) (vgl. Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter Versorgungsbereich

Aufgrund der oralen Darreichungsform von Olaparib ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

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

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den 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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen den Fachinformationen. Der Preis des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2020) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet.

Die Jahrestherapiekosten für die Orchiektomie wurden anhand des OPS-Katalogs (Version 2020) des DIMDI und des DRG Webgroup der DRG Research Group ermittelt.

Die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung) wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-249, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. 2020.

2. axios Pharma GmbH. Fachinformation. Docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2018.
3. Ferring Pharmaceuticals A/S. Fachinformation. FIRMAGON 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Juli 2020.
4. sanofi-aventis groupe. Fachinformation. JEVTANA[®] 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2017.
5. ratiopharm GmbH. Fachinformation. Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Juni 2018.
6. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza[®] 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 09.11.2020]
7. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation. Pamorelin[®] LA 22,5 mg. Stand: Juli 2019.
8. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation. Profact[®] Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat. Stand: März 2020.
9. Astellas Pharma Europe B.V. Fachinformation. Xtandi[™] 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2018.
10. AstraZeneca GmbH. Fachinformation. Zoladex[®] 10,8 mg. Stand: April 2015.
11. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation. ZYTIGA[®] 500 mg Filmtabletten. Stand: Dezember 2019.
12. Heidenreich A, Albers P. 5.2 Ablatio testis und Enukeationsresektion. In: Heidenreich A, Albers P, (Hrsg.). Standardoperationen in der Urologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014.
13. Cathomas R. Systemische Therapien beim Prostatakarzinom - Hormonablative und chemotherapeutische Optionen. Onkologie. 2008;1:23-9.
14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
15. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 01.09.2020]
16. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). OPS Version 2020 - Systematisches Verzeichnis. 2019.
17. DRG Research Group. DRG Webgrouper. 2020 [28.09.2020]; Verfügbar unter: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper.
18. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. aG-DRG-Version 2020 und Pflegeerlöskatalog 2020 - Fallpauschalen-Katalog gem. § 17b Abs. 1 S. 4 KHG, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 S. 7 KHG, Pflegeerlöskatalog gem. § 17b Abs. 4 S. 5 KHG. 2020.
19. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. März 2020.
20. AstraZeneca. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der für das vorliegende Anwendungsgebiet geltenden European Public Assessment Report (EPAR)-Produktinformation entnommen [1].

Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]

Die Behandlung mit Lynparza sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

BRCA1/2-mutiertes metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom:

Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit BRCA1/2-mutiertem mCRPC eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation nachgewiesen werden (entweder aus einer Tumor- oder aus einer Blutprobe, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Der BRCA1/2-Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.

Patienten, die positiv auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollten eine genetische Beratung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.

Dosierung

Lynparza ist als 100-mg- und 150-mg-Tablette erhältlich.

Die empfohlene Lynparza-Dosis beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, die Behandlung bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen. Eine medizinische Kastration mit einem luteinisierenden *Hormon-Releasing-Hormon*(LHRH)-Analogon sollte während der Behandlung von nicht chirurgisch kastrierten Patienten fortgeführt werden.

Vergessene Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme einer Lynparza-Dosis vergessen hat, sollte die nächste normale Dosis zur geplanten Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Die Therapie kann unterbrochen werden, um Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Anämie zu behandeln, und es kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, die Dosis auf 250 mg (eine 150-mg-Tablette und eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 500 mg) zu reduzieren.

Wenn eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, wird eine Reduktion auf 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) empfohlen.

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten Cytochrom P450 (CYP)3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen. Alternative Substanzen sollten in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 100 mg (eine 100-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg). Wenn ein moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, beträgt die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis 150 mg (eine 150-mg-Tablette) zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) beträgt die empfohlene Lynparza-Dosis 200 mg (zwei 100-mg-Tabletten) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 400 mg) (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Lynparza kann Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) ohne Anpassung der Dosierung gegeben werden.

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Lynparza darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der

Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation A oder B) kann Lynparza ohne Dosisanpassung angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C) wird Lynparza nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden.

Patienten nicht kaukasischer Abstammung

Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung liegen begrenzte klinische Daten vor. Allerdings ist keine Dosisanpassung aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lynparza bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

Lynparza-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und somit weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Lynparza-Tabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

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

Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]

Hämatologische Toxizität

Bei Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten \leq CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in

periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden. Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms /der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug <1,5 % und die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen <6 Monaten und >2 Jahren; Daten zu einer längeren Expositionsdauer sind begrenzt. Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer gBRCA1/2-Mutation. Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit gBRCA1-Mutation und gBRCA2-Mutation ähnlich (1,6% bzw. 1,0%). Einige der Patienten hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte. Wenn MDS und/oder AML während der Therapie mit Lynparza festgestellt werden, wird empfohlen, Lynparza abzusetzen und den Patienten entsprechend zu behandeln.

Pneumonitis

Pneumonitis, darunter Ereignisse mit tödlichem Ausgang, wurde bei <1,0% der Patienten berichtet, die Lynparza in klinischen Studien erhielten. Die Berichte über Pneumonitis hatten kein konsistentes klinisches Muster und wurden von einer Reihe anderer prädisponierender Faktoren überlagert (Krebs und/oder Metastasen in der Lunge, zugrunde liegende Lungenerkrankung, Rauchen in der Vorgeschichte, und/oder vorherige Chemotherapie und Strahlentherapie). Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonitis sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Embryo-fetale Toxizität

Aufgrund seines Wirkmechanismus (PARP-Inhibition) kann Lynparza den Fetus schädigen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Präklinische Studien an Ratten haben gezeigt, dass Olaparib bei Expositionen, die unterhalb derer lagen, die beim Menschen nach der empfohlenen Dosierung von zweimal täglich 300 mg erwartet werden, negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben hat und schwere Missbildungen beim Fetus verursacht.

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen. Männliche Patienten und ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Wenn ein starker oder moderater CYP3A-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Lynparza und starken oder moderaten CYP3A-Induktoren wird nicht empfohlen. Falls ein Patient, der bereits Lynparza erhält, eine Behandlung mit einem starken oder moderaten CYP3A-Induktor benötigt, sollte sich der verschreibende Arzt darüber bewusst sein, dass die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100-mg- bzw. 150-mg-Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Klinische Studien von Olaparib in Kombination mit anderen onkologischen Arzneimitteln, einschließlich DNA-schädigender Wirkstoffe, zeigen eine Potenzierung und Verlängerung der myelosuppressiven Toxizität. Die als Monotherapie empfohlene Lynparza-Dosis ist nicht für eine Kombinationstherapie mit myelosuppressiven onkologischen Arzneimitteln geeignet.

Die Kombination von Olaparib mit Impfstoffen oder Immunsuppressiva wurde nicht untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Lynparza angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib

CYP3A4/5 sind die Isoenzyme, die hauptsächlich für die metabolische Clearance von Olaparib verantwortlich sind.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{\max} von Olaparib um 42% (90%-Konfidenzintervall (KI): 33-52%) und die durchschnittliche Fläche unter der Kurve (AUC) um 170% (90%-KI: 144-197%) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden. Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Rifampicin, einem bekannten CYP3A-Induktor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{\max} von Olaparib um 71% (90%-KI: 76-67%) und die durchschnittliche AUC um 87% (90%-KI: 89-84%) reduzierte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Induktoren dieses Isoenzym (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Nevirapin, Phenobarbital und Johanniskraut) zusammen mit Lynparza nicht empfohlen, da die Wirksamkeit von Lynparza erheblich reduziert sein kann. Das Ausmaß der Wirkung von moderaten bis starken Induktoren (z. B. Efavirenz, Rifabutin) auf die Olaparib-Exposition ist nicht nachgewiesen, daher wird die Anwendung von Lynparza zusammen mit diesen Arzneimitteln ebenfalls nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

Olaparib inhibiert CYP3A4 in vitro und es wird angenommen, dass Olaparib in vivo ein schwacher CYP3A-Inhibitor ist. Daher ist Vorsicht geboten, wenn sensitive CYP3A-Substrate oder Substrate mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Simvastatin, Cisaprid, Ciclosporin, Mutterkornalkaloide, Fentanyl, Pimozid, Sirolimus, Tacrolimus und Quetiapin) mit Olaparib kombiniert werden. Bei Patienten, die CYP3A-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro ist eine Induktion von CYP1A2, 2B6 und 3A4 gezeigt worden, wobei die Induktion von CYP2B6 höchstwahrscheinlich von klinisch relevantem Ausmaß ist. Das Potenzial von Olaparib zur Induktion von CYP2C9, CYP2C19 und P-Glykoprotein (P-gp) kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Olaparib die Exposition von Substraten dieser Stoffwechsellenzyme und Transportproteine reduzieren. Die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Olaparib verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).

In vitro inhibiert Olaparib den Efflux-Transporter P-gp ($IC_{50}=76 \mu M$). Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib klinisch relevante Wechselwirkungen mit P-gp-Substraten (z. B. Simvastatin, Pravastatin, Dabigatran, Digoxin und Colchicin) hervorrufen kann. Bei Patienten, die diese Arzneimittel zusammen mit Olaparib erhalten, wird eine entsprechende klinische Überwachung empfohlen.

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1 (OATP1B1), Organo-Kation-Transporter (OCT)1, OCT2, Organo-Anion-Transporter 3 (OAT3), Multidroge und Giftstoff-Extrusion 1-Transporter (MATE1) und Multidroge und Giftstoff-Extrusion 2-Transporter (MATE2K) ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Mit Anastrozol oder Letrozol wurde keine signifikante Wechselwirkung beobachtet, wohingegen Tamoxifen die Olaparib-Exposition um 27% verringerte. Die klinische Relevanz dieses Effektes ist nicht bekannt. Olaparib hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tamoxifen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Lynparza nicht schwanger werden und bei Behandlungsbeginn nicht schwanger sein. Ein Schwangerschaftstest sollte bei allen Patientinnen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden und regelmäßig während der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, es sei denn, Enthaltbarkeit ist die gewählte Verhütungsmethode (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen.

Da es nicht ausgeschlossen werden kann, dass Olaparib durch eine Enzym-Induktion die Exposition von CYP2C9-Substraten verringern könnte, kann die Wirksamkeit einiger hormoneller Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Gabe von Olaparib reduziert sein. Daher sollte eine zusätzliche nicht hormonelle Kontrazeptionsmethode während der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Für Frauen mit hormonabhängigem Krebs sollten zwei nicht hormonelle Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.

Empfängnisverhütung bei Männern

Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten in die Samenflüssigkeit übergehen. Männliche Patienten müssen während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza beim Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ein Kondom verwenden. Partnerinnen männlicher Patienten müssen außerdem eine hocheffektive Verhütungsmethode anwenden, wenn sie im gebärfähigen Alter sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Während und noch 3 Monate nach der letzten Einnahme von Lynparza sollten männliche Patienten kein Sperma spenden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich schwerwiegender teratogener Effekte und Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben bei der Ratte bei systemischen Expositionen des Muttertiers, die unterhalb der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zur Anwendung von Olaparib bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus von Olaparib sollte Lynparza jedoch während einer Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Therapie und noch 1 Monat nach der letzten Einnahme von Lynparza kein zuverlässiges Verhütungsmittel verwenden, nicht angewendet werden. (Siehe vorherigen Abschnitt „Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung“ für weitere Informationen über Empfängnisverhütung und Schwangerschaftstests.)

Stillzeit

Tierstudien zur Exkretion von Olaparib in die Muttermilch liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob Olaparib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. In Anbetracht der pharmakologischen Eigenschaften des Produktes darf während der Lynparza-Therapie und noch 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In Tierstudien wurde kein Effekt auf die Empfängnis beobachtet, aber es zeigten sich negative Auswirkungen auf das embryo-fetale Überleben (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation]

Lynparza hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Lynparza einnehmen, können Fatigue, Asthenie oder Schwindel auftreten. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Unter Lynparza kam es zu Nebenwirkungen von meist leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), die im Allgemeinen keinen Therapieabbruch notwendig machten. Bei Patienten, die Lynparza als Monotherapie erhielten, waren die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) über alle klinischen Studien hinweg Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie.

Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 , die bei $>2\%$ der Patienten auftraten, waren Anämie (17%), Neutropenie (6%), Fatigue/Asthenie (5%), Leukopenie (3%), Thrombozytopenie (3%) und Erbrechen (2%).

Nebenwirkungen, die bei der Monotherapie am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (16,2%), Erbrechen (6,8%), Übelkeit (6,2%), Neutropenie (6,2%) und Fatigue/Asthenie (6,0%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,8%), Übelkeit (0,7%), Fatigue/Asthenie (0,7%) und Thrombozytopenie (0,7%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 2.351 Patienten mit soliden Tumoren, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Systemorganklasse (SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 3-21 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-21: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^a , Neutropenie ^a , Thrombozytopenie ^a , Leukopenie ^a Häufig Lymphopenie ^a	Sehr häufig Anämie ^a Häufig Neutropenie ^a , Thrombozytopenie ^a , Leukopenie ^a Gelegentlich Lymphopenie ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig Hautausschlag ^a Gelegentlich Überempfindlichkeit ^a , Dermatitis ^a , Angioödem*	Selten Hautausschlag ^a , Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a , Dyspnoe ^a	Häufig Dyspnoe ^a Gelegentlich Husten ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie Häufig Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Selten Erythema nodosum	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)	Häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)

	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorgan-klasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Untersuchungen	Häufig Erhöhter Kreatininwert im Blut Gelegentlich Erhöhtes mittleres Zellvolumen	Gelegentlich Erhöhter Kreatininwert im Blut
<p>a: Anämie schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, PT) Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normochrome Anämie, normochrome normozytäre Anämie, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein; Neutropenie schließt die PT Agranulozytose, febrile Neutropenie, Abnahme der Granulozytenanzahl, Granulozytopenie, idiopathische Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein; Thrombozytopenie schließt die PT Abnahme der Thrombozytenanzahl, Abnahme der Thrombozyten-Bildung, Abnahme des Thrombokritwertes und Thrombozytopenie ein; Leukopenie schließt die PT Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein; Lymphopenie schließt die PT Abnahme der B-Lymphozytenanzahl, Abnahme der Lymphozytenanzahl, Lymphopenie und Abnahme der T-Lymphozytenanzahl ein; Husten schließt die PT Husten und produktiver Husten ein; Ausschlag schließt die PT exfoliativer Hautausschlag, generalisiertes Erythem, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein; Überempfindlichkeit schließt die PT Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein; Dermatitis schließt die PT Dermatitis, allergische Dermatitis und exfoliative Dermatitis ein; Dyspnoe schließt die PT Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein; Stomatitis schließt die PT aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein.</p> <p>* Beobachtet nach Markteinführung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung, PT: Bevorzugter Begriff</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3 , die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 40,8% (18,1% mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betragen 17,7%, 12,2% bzw. 2,5%. 22,6% der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 23%, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 19%, Thrombozyten 6%, Lymphozyten 29% und Leukozyten 20% (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das Oberer Normwertbereich (ULN) hinaus betrug ca. 58%. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Sonstige Laborergebnisse

In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Erhöhungen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert beim Blutkreatinin-Spiegel ca. 11%. Daten aus einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigten eine mittlere Erhöhung bis zu 23% gegenüber Baseline, die im Zeitverlauf konsistent blieb und nach dem Behandlungsabbruch zur Baseline zurückkehrte, ohne offensichtliche klinische Folgen. 90% der Patienten hatten Baseline-Kreatininwerte von CTCAE-Grad 0 und 10% von CTCAE-Grad 1.

Gastrointestinale Toxizität

Übelkeit wurde im Allgemeinen sehr früh berichtet, das erste Auftreten erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Lynparza. Erbrechen wurde in frühen Phasen der Behandlung mit Lynparza berichtet mit erstem Auftreten bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb der ersten zwei Monate. Sowohl Übelkeit als auch Erbrechen traten bei der Mehrzahl der Patienten intermittierend auf und können durch Therapiepausen, Dosisreduktionen und/oder antiemetische Therapie behandelt werden. Eine antiemetische Prophylaxe ist nicht erforderlich.

Bei der Erstlinien-Erhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms trat bei den Patientinnen Übelkeit (77% unter Olaparib, 38% unter Placebo), Erbrechen (40% unter Olaparib, 15% unter Placebo), Diarrhö (34% unter Olaparib, 25% unter Placebo) und Dyspepsie (17% unter Olaparib, 12% unter Placebo) auf. Übelkeit führte bei 2,3% der mit Olaparib behandelten Patientinnen zum Absetzen der Therapie (CTCAE-Grad 2) und bei 0,8% der mit Placebo behandelten Patientinnen (CTCAE-Grad 1); 0,8% bzw. 0,4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen brachen die Therapie ab aufgrund von Erbrechen bzw. Dyspepsie von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 2). Keine der mit Olaparib oder mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Diarrhö ab. Keine der mit Placebo behandelten Patientinnen brach die Therapie aufgrund von Erbrechen oder Dyspepsie ab. Übelkeit führte zu Therapieunterbrechungen bzw. Dosisreduktionen bei 14% bzw. 4% der mit Olaparib behandelten Patientinnen. Erbrechen führte zu Unterbrechungen bei 10% der mit Olaparib behandelten Patientinnen; keine der mit Olaparib behandelten Patientinnen reduzierte die Dosierung aufgrund von Erbrechen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

Für Patienten nicht kaukasischer Abstammung sind begrenzte Daten zur Sicherheit verfügbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

Es liegen begrenzte Erfahrungen zu Überdosierung mit Olaparib vor. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die über zwei Tage eine Tagesdosis von bis zu 900 mg der Olaparib-Tabletten eingenommen hatten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet. Symptome einer Überdosierung wurden nicht ermittelt und es gibt keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von Lynparza. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und den Patienten symptomatisch behandeln.

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

4 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die Anhänge IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der EPAR-Produktinformation zu Lynparza[®] führen aus [1] „[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports (PSURs))*

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission List (EURD-Liste)) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

[...]“

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der EPAR zu Lynparza[®] enthält keinen Anhang IV, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Risikominimierung („Risk Minimisation Measures“) sind im CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Extension of Indication Variation Assessment Report die in Tabelle 3-22 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben. [2]

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken:		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken:		
Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4, • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4	
Neue primäre Neoplasien	Keine	Keine
Pneumonitis	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.4 • Gebrauchsinformation Abschnitt 2 <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p>	Keine
Anwendungsfehler aufgrund der Verfügbarkeit von Kapseln und Tabletten	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.2 • Gebrauchsinformation Abschnitt 3 <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert:</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.2</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitt 3</p> <p>Andere Maßnahmen zur Risikominimierung jenseits der Angaben in der Produktinformation:</p>	Keine

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Klare Unterschiede in der Optik der Darreichungsform und Verpackung für Filmtabletten und Kapseln (Aussehen (Filmtabletten als Blister-Streifen, Kapseln in Flaschen), Farbschema, Design des Labels und Dosierungshinweise auf der Verpackung).</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Aussendung einer DHPC für Verschreiber und Apotheker mit genauen Informationen zu den 2 Darreichungsformen</p>	
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	<p>Routine Risiko-Kommunikation in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6, • Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <p>Das Risiko wird mit Routinemaßnahmen zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen empfehlen, adressiert: Fachinformation Abschnitte 4.4, 4.6 Gebrauchsinformation Abschnitt 2</p>	Keine
Fehlende Information:		
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Keine
DHPC: Direct Healthcare Professional Communication		

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind der EPAR Produktinformation [1] und dem EPAR entnommen worden [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza®: EPAR-Produktinformation. 2020. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 09.11.2020]

2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Lynparza[®]: European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0036. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-ii-0036-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 09.11.2020]

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BRCA-Status	„Vor Einleitung der Therapie mit Lynparza muss bei Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -mutiertem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (<i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> , mCRPC) eine schädigende oder vermutet schädigende <i>BRCA1/2</i> -Mutation nachgewiesen werden (entweder aus einer Tumor- oder aus einer Blutprobe, siehe Abschnitt 5.1). Der <i>BRCA1/2</i> -Mutationsstatus sollte von einem erfahrenen Labor mittels einer validierten Testmethode nachgewiesen werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
2	Genetische Aufklärung der Patienten vor gBRCA-Analyse gemäß § 9 GenDG	„Patienten, die auf Mutationen der <i>BRCA1/2</i> -Gene getestet werden, sollte eine genetische Beratung	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses gemäß GenDG § 10	gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Nein
4	Großes Blutbild	„Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4) „Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).“ (Seite 5, Abschnitt 4.8)	Ja
5	Hämatologische Untersuchung	„Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	„Wenn die Blutparameter auch nach einer 4 wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nein
7	Lungenuntersuchung	„Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen, gBRCA: In der Keimbahn vorliegende pathogene BRCA-Mutation, GenDG: Gendiagnostikgesetz			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist November 2020 [1].

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

BRCA-Status

Vor Einleitung der Olaparib-Therapie in der vorliegenden Indikation muss eine schädigende oder vermutet schädigende BRCA1/2-Mutation im Tumorgewebe und/oder Blut bestätigt werden (siehe Tabelle 3-23 Nr. 1 „BRCA-Status“). Dadurch ändert sich aufgrund des neuartigen Wirkmechanismus von Olaparib, der spezifisch auf die molekularbiologische Charakteristik des Tumors ausgerichtet ist, die Zielsetzung der genetischen Testung auf BRCA1/2-Mutationen.

Zukünftig kann die BRCA-Diagnostik im Tumorgewebe (Test auf somatische Mutationen) beim mCPRC durch Fachärzte für Pathologie auch über die Gebührenordnungsposition (GOP) 19453 zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung berechnet werden. Der Nachweis von somatischen BRCA-Mutationen ist demnach im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) möglich.

Allerdings muss zukünftig für die BRCA-Diagnostik im Blut (Test auf Keimbahnmutationen) im Rahmen der Anwendung von Olaparib bei Patienten mit mCRPC eine abrechnungsfähige GOP im EBM Kapitel 11 enthalten sein, die zusätzlich den Nachweis der Keimbahnmutationen zur Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet ermöglicht.

Genetische Aufklärung der Patienten

Patienten, die im Tumorgewebe oder in der Keimbahn auf Mutationen der BRCA1/2-Gene getestet werden, sollte eine genetische Aufklärung gemäß den nationalen Vorschriften angeboten werden (siehe Tabelle 3-23 Nr. 2 und 3 „Genetische Aufklärung“ und „Genetische Beratung“). Gemäß § 9 Gendiagnostikgesetz ist die betroffene Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Da nach der Zulassung von Olaparib für Patienten mit einem mCRPC der Nachweis der BRCA-Mutation (in der Keimbahn oder somatisch) zur Therapieplanung erfolgt, sollte eine berechnungsfähige GOP im EBM enthalten sein, die eine genetische Aufklärung durch den behandelnden Therapeuten erlaubt.

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

Die verwendete EBM-Version hat den Stand 3. Quartal 2020 [2].

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

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

Die Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der BRCA-Diagnostik mit dem Zweck der Therapieplanung im vorliegenden Anwendungsgebiet unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die mit der GOP 11601 abgebildet sind.

Ähnlich verhält es sich mit den Angaben bezüglich der genetischen Aufklärung. Die ärztlichen Leistungen des behandelnden Therapeuten unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die unter GOP 11233 abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation. Lynparza® 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. [Zugriff am: 09.11.2020]
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal. 2020.