

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3B

*Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem
hormonsensitivem Prostatakarzinom und niedriger
Tumorlast in Kombination mit einer
Androgenentzugstherapie*

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

Stand: 27.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	62
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	62
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	112
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	113
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	119

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu Ergebnissen der Studien GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE und einer Meta-Analyse zum Gesamtüberleben	14
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC	22
Tabelle 3-3: Definitionen zur Beschreibung der verschiedenen Krankheitsstadien des Prostatakarzinoms	24
Tabelle 3-4: Gegenüberstellung des medianen Gesamtüberlebens innerhalb der ADT-Arme im Rahmen von klinischen Studien.....	27
Tabelle 3-5: Zusammenfassung verfügbarer Daten zur 1- und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für Deutschland aus der Datenbankabfrage des RKI (98, 99)	38
Tabelle 3-6: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016 (100, 92)	39
Tabelle 3-7: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz sowie 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2025.....	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-9: Übersicht über die Altersverteilung bei Primärdiagnose gemäß RKI, Tumorregister München und UroCloud-Register	43
Tabelle 3-10: Verteilung der Tumorlast im Rahmen von klinischen Studien und Daten aus der Versorgungsrealität	44
Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation mit mHSPC und einer niedrigen Tumorlast.....	47
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-17: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enzalutamid.....	76
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels	77
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	83
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	84
Tabelle 3-23: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind.....	108
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	113
Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan.....	113
Tabelle 3-26: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	114
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Grafisch vereinfachte Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Krankheitsstadien nmHSPC, mHSPC, nmCRPC und mCRPC	23
Abbildung 2: Gesamtüberleben von mHSPC-Patienten seit Beginn der ADT-Behandlung ...	28
Abbildung 3: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen für die Jahre 1999–2017 in Deutschland	35
Abbildung 4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C61) des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016/2017 je 100.000 (alter Europastandard), Prognose (Inzidenz) bis 2020	36
Abbildung 5: Altersspezifische Erkrankungsraten des Prostatakarzinoms je 100.000 Einwohner, ICD-10 C61, Deutschland 2015 – 2016	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie (<i>androgen deprivation therapy</i>)
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AIS	Arztinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ARSI	Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	<i>Anatomical therapeutic chemical</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (<i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
CUOG	<i>Canadian Urologic Oncology Group</i>
CYP	Cytochrome P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
DN	<i>De novo</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMR	<i>Geometrisches Mittel</i>
GnRH	Gonadotropin <i>Releasing</i> -Hormon (<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>)
HAP	Herstellerabgabepreis
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HSPC	Hormonsensitives Prostatakarzinom
HV/HVD	Hohe Tumorlast (<i>High volume/High volume disease</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IU	<i>International Unit</i>
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon- <i>Releasing</i> -Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
LV/LVD	Niedrige Tumorlast (<i>Low volume/Low volume disease</i>)
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
M1	Vorhandensein von Fernmetastasen
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MRP2	<i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
nmHSPC	Nicht-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
NSAA	Nichtsteroidales Antiandrogen

Abkürzung	Bedeutung
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OATP1B1	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PC(a)	Prostatakarzinom
PLT	Vorhergehende Lokaltherapie (<i>prior local therapy</i>)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SCARs	<i>Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
TNM	<i>Tumor / Node / Metastasis</i>
TRM	Tumorregister München
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
UGT	Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
WiDo	Wissenschaftliches Institut der AOK
WoSCAN	<i>West of Scotland Cancer Network</i>
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.

Für das zugrundeliegende Indikationsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie“ (1) leitet Astellas

- die konventionelle Androgendeprivation, mit oder ohne einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (*M1-Stadium*) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %) – Anwendungsgebiet A

oder

- die konventionelle Androgendeprivation, mit oder ohne einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (*nur für Patienten mit neu-diagnostizierten Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom*) [nicht im Dossier dargestellt]

oder

- die konventionelle Androgendeprivation ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid) (*nur für Patienten mit niedriger Tumorlast*) – Anwendungsgebiet B

als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ab.

Detaillierte Ausführungen zur ZVT für die Patientenpopulation mit mHSPC (Anwendungsgebiet A) finden sich im zugehörigen Modul 3A.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 24. Oktober 2018 statt (Beratungsanforderung 2018-B-165). (2) Hinsichtlich der Festlegung der ZVT kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dabei zu folgendem Ergebnis:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern ist:

- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %); vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)*

oder

- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).“*

Der G-BA präzisiert, dass nur für die Schnittmenge der Patienten mit „neu-diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC“ die ZVTen Docetaxel und Abirateron, jeweils in Kombination mit ADT und Prednison oder Prednisolon, als „oder-Verknüpfung“ vorliegen. Weiterhin erläutert die Geschäftsstelle, dass unter einer konventionellen ADT im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden wird. (2)

Zum Zeitpunkt der Bestimmung der ZVT durch den G-BA war Docetaxel im Indikationsgebiet des mHSPC noch nicht zugelassen, sondern lediglich im Rahmen des *Off-Label*-Beschlusses (Anlage VI der AM-RL) des G-BA verordnungs- und damit auch erstattungsfähig. Am 14. November 2019 erhielt Docetaxel seitens der Europäischen Kommission die Zulassung im Indikationsgebiet des mHSPC. Dies führte dazu, dass der G-BA am 16. Januar 2020 einen Beschluss über die Aufhebung der „Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer XXVIII, Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ veröffentlichte, der am 01. April 2020 in Kraft trat. (3, 4)

Der G-BA kontaktierte am 03. Februar 2020 Astellas, um über die Änderung der ZVT zur Behandlung von Patienten mit mHSPC auf Grundlage des Beschlusses zur Änderung der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie zu informieren. Die geänderte ZVT lautete wie folgt: (5)

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern ist:

- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)*

oder

- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).“*

Am 11. November 2020 fand erneut ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (Beratungsanforderung 2020-B-266). Der G-BA legte dabei die folgende ZVT fest: (6)

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie:

- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)*

oder

- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).“*

Gemäß der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11. November 2020 sowie der Verfahrensordnung des G-BA basieren die Aussagen zur ZVT auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der ZVT erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). (7, 6)

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

Für die Patientenpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes B „Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast“ weicht Astellas von der zuvor ausgeführten Festlegung der ZVT seitens des G-BA ab, da bei der Festlegung der ZVT durch den G-BA (Beratungsanforderung 2018-B-165, Information über die Änderung der ZVT vom 03. Februar 2020 sowie Beratungsanforderung 2020-B-266) in Bezug auf das zugrundeliegende Patientenkollektiv relevante wissenschaftliche Aspekte nicht ausreichend berücksichtigt wurden (siehe Neubewertung der ZVT gemäß 5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Nachfolgend wird die Position von Astellas einzeln im Detail geschildert und die daraus resultierenden Abweichungen zur ZVT des G-BA begründet. (2, 5, 6)

1. ZVT für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast

Mit der bisherigen Festlegung der ZVT für den Wirkstoff Enzalutamid in Kombination mit einer ADT zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC hat der G-BA auf die Wirkstoffe Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC und Abirateronacetat zur Behandlung von Männern mit neu-diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC fokussiert. Dabei wurde jedoch nicht ausreichend berücksichtigt, dass das Gesamtüberleben und die Wirksamkeit von Docetaxel in dieser Indikation insbesondere von der Tumorlast der Patienten abhängen und die erhöhten Nebenwirkungen von Docetaxel gegenüber der ADT beachtet werden müssen. (8) Entsprechend wird die Tumorlast aktuell als eines der Schlüsselkriterien zur Selektion wirksamer Therapien aufgefasst. (9, 10) Die Definition einer hohen bzw. niedrigen Tumorlast basiert auf den für die CHARTED-Studie gewählten Kriterien: (11)

Eine hohe Tumorlast ist definiert als

- *Vorliegen von viszeralen Metastasen oder*
- *vier oder mehr Knochenmetastasen, davon mindestens eine in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens.*

Eine niedrige Tumorlast ist im Umkehrschluss als die Abwesenheit der Kriterien einer hohen Tumorlast definiert. (8)

Für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast existiert keine eindeutige Evidenz, die eine Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT gegenüber der ADT nachweist. Insgesamt wurden seit dem Jahr 2016 drei Studien mit Ergebnissen zum Langzeitüberleben von mHSPC Patienten veröffentlicht, die mit ADT im Vergleich zu ADT und Docetaxel behandelt wurden. In keiner der drei Studien GETUG-AFU 15 (12), CHAARTED (13) und STAMPEDE (14) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast beobachtet (siehe Tabelle 3-1). In der Studie CHAARTED (13) wurde zudem eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Tumorlast festgestellt, die wiederum in einer Meta-Analyse der Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED (15) bestätigt wurde.

Tabelle 3-1: Übersicht zu Ergebnissen der Studien GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE und einer Meta-Analyse zum Gesamtüberleben

Docetaxel + ADT vs. ADT	Gesamtpopulation HR [95 %-KI] p-Wert	Hohe Tumorlast HR [95 %-KI] p-Wert	Niedrige Tumorlast HR [95 %-KI] p-Wert	Interaktions- test p-Wert
GETUG-AFU 15 (2. Datenschnitt) (12)	0,88 [0,68; 1,14] p = 0,3	0,78 [0,56; 1,09] p = 0,14	1,02 [0,67; 1,55] p = 0,9	p = 0,40
CHAARTED (2. Datenschnitt) (13)	0,72 [0,59; 0,89] p = 0,0018	0,63 [0,50; 0,79] p < 0,001	1,04 [0,70; 1,55] p = 0,86	p = 0,033
STAMPEDE (2. Datenschnitt) (14)	0,81 [0,69; 0,95] p = 0,009	0,81 [0,64; 1,02] p = 0,064	0,76 [0,54; 1,07] p = 0,107	p = 0,827
Meta-Analyse GETUG-AFU 15 & CHAARTED (15)	0,79 [0,67; 0,93] p = 0,004	0,68 [0,56; 0,82] p < 0,001	1,03 [0,77; 1,38] p = 0,8	p = 0,017
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall				

Neben dem fehlenden Wirksamkeitsnachweis von Docetaxel in der Subgruppe mit niedriger Tumorlast, muss bei der Gabe von Docetaxel auch das erhöhte Auftreten von Nebenwirkungen beachtet werden. Docetaxel führte im Vergleich zur ADT in den oben genannten randomisierten klinischen Studien zu einer deutlichen Erhöhung der unerwünschten und insbesondere schweren unerwünschten Ereignisse (z. B. febrile Neutropenie), die in einigen Fällen zum Tod von Patienten führten. (16, 17)

Auch internationale und deutsche medizinische Fachexperten sehen den fehlenden Wirksamkeitsnachweis von Docetaxel in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten mit niedriger Tumorlast sehr kritisch. (18, 19) Gemäß der kürzlich veröffentlichten deutschen S3-Leitlinie (Version 6.0; Mai 2021) zum

Prostatakarzinom soll bei Patienten mit mHSPC eine Einteilung nach hoher und niedriger Tumorlast erfolgen. Während Patienten mit einer hohen Tumorlast eine zusätzliche Gabe von Docetaxel zur ADT angeboten werden soll, ist der Empfehlungsgrad bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast mit einer „kann“-Empfehlung deutlich abgeschwächt. Die Abschwächung der Empfehlung beruht neben der Datenlage unter anderem auf dem hohen Toxizitätsprofil der Kombinationstherapie Docetaxel + ADT (10). Die Onkopedia Leitlinie (Stand: August 2019) gibt diesen Diskussionsstand gegenwärtig nicht im Detail wieder (20), allerdings ist den Eintragungen auf der zugehörigen Webseite zu entnehmen, dass eine Überarbeitung der Leitlinie aktuell stattfindet. (20)

Zusätzlich zu den genannten Ausführungen ist darauf hinzuweisen, dass der Anteil an Patienten in der Population mit niedriger Tumorlast, die in Deutschland lediglich mit einer ADT-Monotherapie oder in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (NSAA) im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) versorgt werden, sehr hoch ist. Auch dies ist als Indikator für die Bedeutung der ADT bzw. MAB in dieser Population zu werten. Eine Datenbank-Abfrage aus dem deutschen UroCloud-Register (Datenstand: November 2020) zeigt, dass im Jahr 2019 lediglich 6 % der mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast Docetaxel als erste Therapie erhielten. (21) Ein ähnliches Bild ergab auch eine Panel-Abfrage im Jahr 2020 bei 65–67 Uro- und Onkologen in Deutschland. Die Panel-Befragung, die in drei Wellen stattfand, ergab, dass 46–62 % der Patienten mit niedriger Tumorlast eine ADT Monotherapie oder eine MAB erhielten. Demgegenüber standen lediglich 5–9 % der Patienten, die Docetaxel verabreicht bekamen. (22)

Gemäß den obigen Ausführungen ist eine Ergänzung der festgelegten ZVT um die ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast als gerechtfertigt anzusehen. Für die beschriebene Patientengruppe mit niedriger Tumorlast entspricht die ADT bzw. MAB den Kriterien der Verfahrensordnung für eine ZVT (5. Kap. Verfo, § 6 Abs. (3) Satz 2). (23)

2. Optionaler Charakter der NSAA-Gabe

Patienten mit mHSPC kann unabhängig von einer eventuellen zusätzlichen Therapie (z. B. Docetaxel oder Abirateron) die Möglichkeit einer Kombination der ADT mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen angeboten werden. Die unter Punkt 1 erwähnte Panel-Befragung deutscher Uro- und Onkologen ergab, dass in den verfügbaren Jahren 2016 bis 2020 6–18 % aller mHSPC-Patienten eine solche maximale Androgenblockade erhielten. (24) Bei den Patienten mit niedriger Tumorlast waren es 9–10 % im Jahr 2020. (22) Die MAB wird sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in den internationalen Leitlinien, wie z. B. der *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) als Therapieoption genannt. (19, 10) Die Aussagen von Leitlinien mehrerer internationaler Fachgesellschaften (*European Association of Urology* [EAU], *National Institute for Health and Care Excellence* [NICE], *American Society of Clinical Oncology* [ASCO]) beschreiben unterschiedliche Sichtweisen insbesondere auf das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der MAB gegenüber der konventionellen ADT. (25-28)

Der nicht eindeutigen Evidenzlage zufolge könnte ein geringfügiger Vorteil im Fünf-Jahres-Überleben bestehen. (29) Da die Studienlage somit kein abschließendes Fazit zulässt („*Offene Fragen bestehen hinsichtlich der Art der hormonablativen Therapie [LH-RH-Analogen allein versus maximale Androgenblockade oder Testosteronrezeptorblockade allein]*“ (10)), steht aktuell der optionale Charakter einer MAB bei der Therapie von mHSPC Patienten im Vordergrund.

Diese Schlussfolgerung spiegelt sich auch in der Festlegung der ZVT durch den G-BA beim Nutzenbewertungsverfahren zu Abirateronacetat zur Behandlung des neu-diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC wider. (30) Der G-BA betonte hier ebenfalls den optionalen Charakter der NSAA-Gabe („*[...]die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) [...]*“). (30)

Aufgrund des optionalen Charakters der Kombination der ADT mit einem NSAA sowie der Tatsache, dass sich der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der MAB seit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Abirateronacetat nicht verändert hat, sollte diese im Sinne einer patientenindividuellen Behandlung bei der Festlegung der ZVT weiterhin berücksichtigt werden.

Fazit

Aus den obigen Ausführungen ergibt sich für Astellas, dass die MAB aufgrund der unveränderten Evidenzlage weiterhin eine ergänzende Behandlungsoption bei Patienten mit mHSPC (und niedriger Tumorlast) sein sollte. Daraus resultierend erfolgt eine Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der ZVT einer konventionellen ADT bzw. MAB bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der ZVT wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 24. Oktober 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-165) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, die Information über eine Änderung der ZVT zur Beratungsanforderung 2018-B-165 in Verbindung mit der Aufhebung der „Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer XXVIII, Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ seitens des G-BA sowie der ZVT-Änderungsantrag von Astellas vom 04. September 2020 einschließlich der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 11. November 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-266) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV herangezogen. (2, 5, 3, 6, 23) Zudem fanden wichtige Studien und Leitlinien in der Indikation des mHSPC Berücksichtigung. (16, 12, 11, 13, 31, 14, 32, 15, 18-20)

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2021. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-165. Enzalutamid (Gespräch vom 24. Oktober 2018). Stand: 02.01.2019. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) – Teil A Ziffer XXVIII, Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1) – Aufhebung [online]. Stand: 16.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4141/2020-01-16_AM-RL-VI_Docetaxel_PCA_Aufhebung.pdf [Zugriff: 27.03.2020]. 2020.
4. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 14.11.2019 über die Änderung der mit der Entscheidung K(95)2849(endg.) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Taxotere - Docetaxel“ [online]. Stand: 14.11.2019. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146391/dec_146391_de.pdf [Zugriff: 07.04.2020]. 2019.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2018-B-165. Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Stand: 03.02.2020. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale (inkl. vorläufiger) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-266. Enzalutamid (Gespräch vom 11. November 2020). Stand: 13.01.2021. 2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 20.04.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf [Zugriff: 21.04.2021]. 2021.
8. Francini, E., Gray, K. P., Xie, W., Shaw, G. K., Valença, L. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate* 2018; 78(12): 889-895.
9. Ng, K., Smith, S., Shamash, J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther* 2020.
10. Grimm, M.-O., Wirth, M., Böhmer, D., Bolenz, C., Fröhner, M. et al. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0 – Mai 2021. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.
11. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(8): 737-746.
12. Gravis, G., Boher, J. M., Joly, F., Soulie, M., Albiges, L. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European urology* 2016; 70(2): 256-62.
13. Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y. H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(11): 1080-1087.
14. Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(12): 1992-2003.
15. Gravis, G., Boher, J. M., Chen, Y. H., Liu, G., Fizazi, K. et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *European urology* 2018; 73(6): 847-855.

16. Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2013; 14(2): 149-58.
17. Botrel, T. E., Clark, O., Lima Pompeo, A. C., Horta Bretas, F. F., Sadi, M. V. et al. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2016; 11(6): e0157660.
18. Gillessen, S., Attard, G., Beer, T. M., Beltran, H., Bjartell, A. et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *European urology* 2020; 77(4): 508-547.
19. Schaeffer, E., Srinivas, S., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., Bekelman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Prostate Cancer. Version 2.2021 [online]. Stand: 17.02.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Prostatakarzinom - Leitlinie [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.
21. DOCXCELLENCE GmbH. Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Stand: 24.11.2020. 2020.
22. IQVIA. Xtandi Tracker. Information on mHSPC patient subsegment - Germany only. Stand: 2020. 2020.
23. Astellas Deutschland GmbH. Anlage I zum 5. Kapitel – Anforderungsformular für eine Beratung. Enzalutamid beim mHSPC. Stand: 04.09.2020. 2020.
24. IQVIA. Patient share in Germany. All mHSPC. Stand: 2020. 2020.
25. Mottet, N., De Santis, M., Briers, E., Bourke, L., Gillessen, S. et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *European urology* 2018; 73: 316-21.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and management [online]. Stand: 09.05.2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131> [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.
27. Loblaw, D. A., Virgo, K. S., Nam, R., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E. et al. Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2007 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(12): 1596-1605.
28. Heidenreich, A., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M. D., Matveev, V. et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 01.2011. URL: https://uroweb.org/wp-content/uploads/08_Prostate_Cancer-September-22nd-2011.pdf [Zugriff: 27.03.2021]. 2011.

29. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 2000; 355(9214): 1491-1498.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. Stand: 07.06.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2018.

31. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163-77.

32. James, N., Ali, A., Ingleby, F., Hoyle, A., Calvert, J. et al. Abstract 855PD Docetaxel for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Results from long-term follow-up of non-metastatic (M0) patients in the STAMPEDE randomised trial. *Annals Of Oncology* 2019; 30 (Supplement_5).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets B umfasst Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast.

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

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

Die Einstufung von Ausdehnung und Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms wird nach der sogenannten TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien vorgenommen. Dabei steht „T“ für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, „N“ für die Beteiligung von Lymphknoten und „M0“ für das Fehlen von Fernmetastasen bzw. „M1“ für das Vorhandensein von Metastasen. Diese werden mit Buchstaben und Ziffern weiter präzisiert. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors wird unterschieden zwischen „Tumor klein und nicht tastbar“ (T1), „Tumor auf die Prostata lokal beschränkt“ (T2), „Tumor erstreckt sich über die Prostatakapsel hinaus“ (T3) und der „Tumor geht in andere Gewebe über“ (T4) (siehe Tabelle 3-2). (7)

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC

Stadium	Beschreibung
T1	Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar
T1a	Tumor in weniger als 5 % des Biopsie-Gewebes
T1b	Tumor in mehr als 5 % des Biopsie-Gewebes
T1c	Tumor wurde nach erhöhtem PSA-Wert durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom)
T2a	Tumor in weniger als 50 % eines Seitenlappens
T2b	Tumor in mehr als 50 % eines Seitenlappens
T2c	Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom)
T3a	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei
T3b	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus und in Samenblasen
T4	Tumorausbreitung in Nachbarstrukturen oder nicht verschiebbar (fixiert)
Lymphknotenmetastasen (N)	
N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten (Beckenlymphknoten)
N1	Metastasen in benachbarten Lymphknoten
Fernmetastasen (M)	
M0	keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Metastasen in nicht benachbarten Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen
Quelle: (7)	

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

Das PSA ist ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert wird und dem Ejakulat beigemischt ist. Seine Bildung wird von Androgenen gesteuert. Ein hoher PSA-Wert gilt als Hinweis auf krankhafte Veränderungen der Prostata (gut- oder bösartige). (8, 1) Ein Karzinom kann jedoch bei jedem Wert – auch bei normalen Werten – vorliegen. Trotzdem besitzt der PSA-Wert eine klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. (3) Der PSA-Wert und die PSA-Kinetik sind mit dem Risiko der Krankheitsprogression sowie der Mortalität assoziiert. (9)

Neben der TNM-Klassifizierung kann der Tumor auch durch andere Einstufungssysteme beschrieben werden. (10) Der *Gleason-Score* wird zur histologischen Beurteilung verwendet und gibt, auf der Basis einer mikroskopischen Untersuchung, den Entdifferenzierungsgrad des Tumorgewebes an (Grad 1 am besten differenzierte Tumorzellen und Grad 5 am schlechtesten differenzierte Tumorzellen). Ein hoher Wert geht mit einer schlechteren Prognose einher. (11)

Ein vereinfachter schematischer Überblick über die Krankheitsstadien des Prostatakarzinoms nach Metastasierung und Kastrationsresistenz bzw. Hormonsensitivität ist in Abbildung 1 dargestellt.

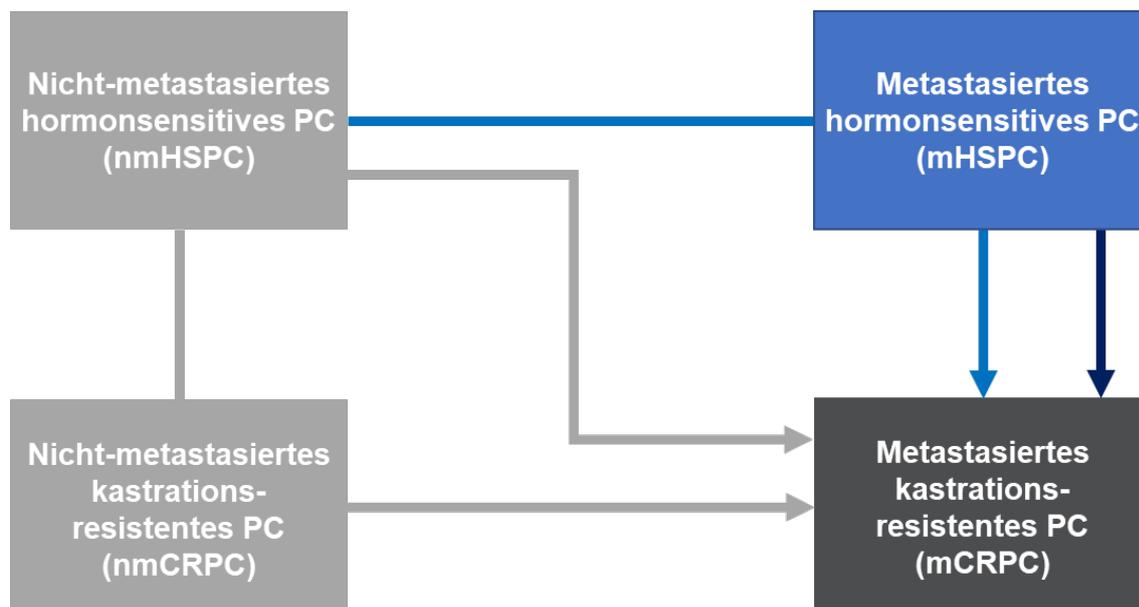


Abbildung 1: Grafisch vereinfachte Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Krankheitsstadien nmHSPC, mHSPC, nmCRPC und mCRPC

Quelle: modifiziert nach (12)

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

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

Art der Erkrankung	Definition
Lokales Prostatakarzinom	Der Tumor befindet sich vollständig in der Prostata und hat sich noch nirgendwo im Körper verteilt. (13)
Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	Das Karzinom hat sich über die Kapsel der Prostata hinweg ausgebreitet und hat sich möglicherweise in die folgenden Lokalisationen verteilt: (13) <ul style="list-style-type: none"> • Gewebe um die Prostata • Samenblasen • Körperorgane in der Umgebung, zum Beispiel Rektum oder Blasenhal • Lymphknoten nahe der Prostatakapsel
Hormonsensitives Prostatakarzinom (HSPC) (nicht-metastasiert und metastasiert)	<ul style="list-style-type: none"> • Das Prostatakarzinom spricht noch auf eine ADT an (14), in An- oder Abwesenheit von Metastasen. • Es kann auch als kastrationssensitives oder nicht-kastriertes Prostatakarzinom bezeichnet werden. (15, 14, 16, 17) • Das mHSPC kann mit niedriger oder hoher Tumorlast vorliegen <ul style="list-style-type: none"> ○ Niedrige Tumorlast: Patienten, die keine hohe Tumorlast aufweisen. ○ Hohe Tumorlast: Patienten, die viszerale Metastasen haben, oder, sofern viszerale Metastasen nicht vorhanden sind, sie vier oder mehr Knochenmetastasen aufweisen, von denen sich mindestens eine in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befindet. (18)
Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)	Das kastrationsresistente Prostatakarzinom ist definiert als Progression der Erkrankung trotz Kastrationsspiegels des Testosterons und kann vorliegen als eine oder jegliche Kombination eines kontinuierlichen Anstiegs des Serum-PSA-Spiegels, einer Progression der vorhandenen Erkrankung, oder dem Auftreten von neuen Metastasen. (19) <ul style="list-style-type: none"> • <u>nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Biochemische Progression trotz eines Testosteronserumspiegels von < 50 ng/dl. <ul style="list-style-type: none"> ○ Biochemische Progression: Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen > 50 % über dem Nadir liegen und PSA-Wert > 2 ng/ml. (20) • radiographischer Nachweis über das Nichtvorhandensein von Metastasen gemäß PCWG3. (21, 22)
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Biochemische Progression trotz eines Testosteronserumspiegels von < 50 ng/dl und radiologisch nachweisbare Metastasen: • Biochemische Progression: Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen > 50 % über dem Nadir liegen und PSA-Wert > 2 ng/ml. • Radiographische Progression: Neuauftreten von ≥ 2 Knochenmetastasen oder Vergrößerung von Weichteilmetastasen nach <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST)-Kriterien. (20)
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HSPC: Hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>	

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist ein Androgen-abhängiger Tumor, bei welchem während der Entstehung und des Wachstums des Tumors der Androgenrezeptor-Signalweg eine Schlüsselrolle einnimmt. (23) Die ADT stellt dabei als hormonelle Behandlung zur Senkung der Testosteronkonzentration den Therapiestandard dar. (23-27) Bei der ADT wird zwischen einer medikamentösen und einer chirurgischen Kastration unterschieden. Während bei der chirurgischen Kastration (Orchiektomie) die Hoden entfernt werden, werden für die medikamentöse Kastration sogenannte LHRH-Agonisten / -Antagonisten oder Antiandrogene eingesetzt. (23-25) Bei Patienten, die auf die ADT ansprechen, bezeichnet man das Prostatakarzinom als hormonsensitiv (HSPC). (28) Andere synonym in der Literatur verwendete Begriffe sind kastrationssensitives oder nicht-kastriertes Prostatakarzinom. (15, 14, 16, 17) Das Krankheitsstadium des HSPC kann sowohl in An- als auch in Abwesenheit von Metastasen (nmHSPC bzw. mHSPC) vorliegen. (14) Das zugrundeliegende Indikationsgebiet bezieht sich ausschließlich auf Patienten, die eine Metastasierung aufweisen. Die Ausbreitung der Metastasen kann stark variieren, wobei am häufigsten Knochenmetastasen, viszerale Metastasen (Leber, Lunge) und Lymphknotenmetastasen (innerhalb / außerhalb des Beckens) auftreten.

Das Patientenkollektiv der mHSPC-Patienten kann in Patienten mit niedriger und hoher Tumorlast aufgeteilt werden. Darüber hinaus ist auch eine Aufteilung des Patientenkollektivs in neu-diagnostizierte und rezidierte Patienten nach vorheriger lokaler Therapie möglich. (29-33, 10, 21, 34) Unabhängig von einer weiteren Differenzierung nach Tumorlast oder Hochrisiko-Eigenschaften handelt es sich bei einem mHSPC um ein nicht-kuratives Krankheitsstadium. (29)

Dem Anwendungsgebiet B liegen ausschließlich mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast, unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung, zugrunde, welche nachfolgend näher charakterisiert werden.

Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast

Mortalität, Symptomatik und Lebensqualität der mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast

Im Krankheitsstadium des mHSPC ist die Tumorlast, unter Berücksichtigung anderer wichtiger Faktoren (wie z. B. dem *Performance-Status* oder vorhandener Komorbiditäten), ein zuverlässiger Prognosefaktor bezüglich der Überlebensdauer der betroffenen Patienten. (35) Der Stellenwert der Tumorlast im Indikationsgebiet wird zudem durch die Berücksichtigung bei der Behandlungsentscheidung bzw. Therapieempfehlung innerhalb der Leitlinien deutlich. (36, 37, 10, 6, 3)

Hinsichtlich der Tumorlast kann zwischen einer niedrigen und einer hohen Tumorlast unterschieden werden. Eine hohe Tumorlast ist definiert als das Vorliegen von viszerale Metastasen, oder, sofern viszerale Metastasen nicht vorhanden sind, von vier oder mehr Knochenmetastasen, von denen sich mindestens eine in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befindet. Eine niedrige Tumorlast ist im Umkehrschluss als die Absenz der Kriterien einer hohen Tumorlast definiert. Die Definition einer niedrigen bzw. einer hohen Tumorlast geht auf die in der Studie CHAARTED verwendete Einteilung zurück, welche erstmalig eine Stratifizierung nach einer niedrigen vs. hohen Tumorlast präspezifiziert im Studienprotokoll vornahm. (30, 6) Die der CHAARTED-Studie zugrundeliegende Definition hat sich nachfolgend in den mHSPC-Studien etabliert und ist auch im Einklang mit der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der NCCN. (38, 39, 10, 3)

Bei differenzierter Betrachtung der Tumorlast lässt sich schlussfolgern, dass die Patienten mit niedriger Tumorlast eine bessere Prognose besitzen. (40, 41) So konnte in der Studie von Alhanafy et al. gezeigt werden, dass das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit niedriger Tumorlast mit 49 Monaten deutlich über dem medianen Überleben der Patienten mit hoher Tumorlast (27 Monate) lag. Ein längeres medianes Gesamtüberleben der Patienten mit niedriger Tumorlast im Vergleich zu den Patienten mit hoher Tumorlast bestätigt sich auch in den ADT-Behandlungsarmen der relevanten Zulassungsstudien zum mHSPC (siehe Tabelle 3-4). Auf Basis der aktuell verfügbaren Datenschnitte in den Studien GETUG-AFU 15 und STAMPEDE (Studienarm C vs. Studienarm A) beträgt das mediane Gesamtüberleben bei längerer Nachbeobachtung als in der Studie von Alhanafy et al. sogar 75,8–83,4 Monate. Trotz des vergleichsweise längeren medianen Gesamtüberlebens der Patienten mit niedriger Tumorlast, befindet sich auch dieses Patientenkollektiv in einem palliativen Therapiestadium. Demnach ist der Einsatz von überlebensverlängernden medikamentösen Behandlungsoptionen eines der primären Therapieziele in diesem Patientenkollektiv.

Tabelle 3-4: Gegenüberstellung des medianen Gesamtüberlebens innerhalb der ADT-Arme im Rahmen von klinischen Studien

Studie	ADT-Behandlungsarm (medianes Gesamtüberleben in Monaten)		
	Gesamtpopulation	Hohe Tumorlast	Niedrige Tumorlast
GETUG-AFU 15 (31)	48,6 Monate (2. Datenschnitt)	35,1 Monate ^a (2. Datenschnitt)	83,4 Monate ^a (2. Datenschnitt)
CHAARTED (30, 42)	47,2 Monate (2. Datenschnitt)	HVD: 34,4 Monate (2. Datenschnitt)	LVD: nicht erreicht (2. Datenschnitt)
STAMPEDE (Docetaxel-Vergleich) (43, 44)	57,1 Monate (2. Datenschnitt)	44,8 Monate ^a (2. Datenschnitt)	75,8 Monate ^a (2. Datenschnitt)
LATITUDE (45)	– (1. Datenschnitt)	33,3 Monate ^a (1. Datenschnitt)	nicht erreicht ^a (1. Datenschnitt)

a: post hoc Auswertung gemäß der CHAARTED-Kriterien
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HVD: *High volume disease*; LVD: *Low volume disease*; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Zusätzlich zur Tumorlast kann auch der Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung einen weiteren prognostischen Faktor des mHSPC darstellen. (34) Die retrospektive Datenbankauswertung an 436 Patienten (1990–2013) des *Dana Farber Cancer Institute* spiegelt die Erkenntnisse des Zeitpunkts der Metastasierung als weiteren prognostischen Faktor aus den genannten Studien wider. Die nachfolgende Abbildung 2 veranschaulicht, dass mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast nach vorangegangener lokaler Therapie mit medianen 92,4 Monaten einen Überlebensvorteil gegenüber den neu-diagnostizierten Patienten mit niedriger Tumorlast (Median: 51,6 Monate) aufweisen. (34)

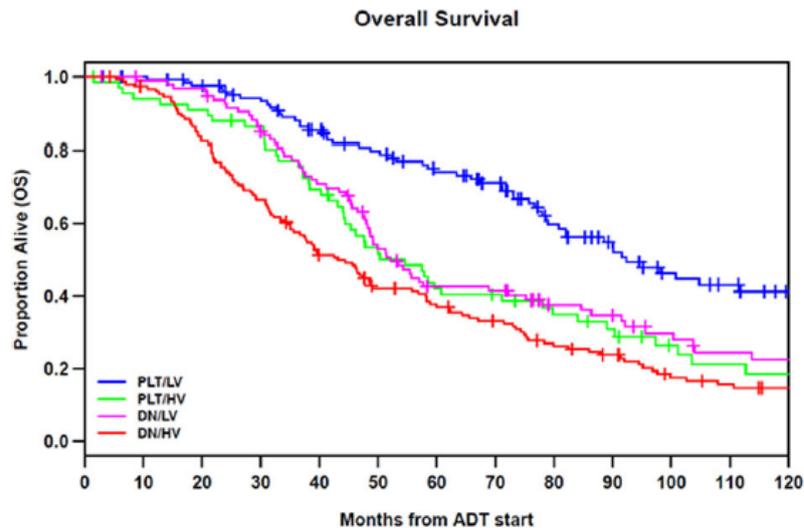


Abbildung 2: Gesamtüberleben von mHSPC-Patienten seit Beginn der ADT-Behandlung

Abkürzungen: DN: *De novo*; HV: Hohe Tumorlast (*High volume*); LV: Niedrige Tumorlast (*Low volume*); PLT: Vorhergehende Lokaltherapie (*prior local therapy*)

Quelle: entnommen aus (34)

Zur Symptomatik/Lebensqualität der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast können der Fachliteratur keine spezifischen Informationen bzw. Angaben entnommen werden. Unabhängig von der Tumorlast haben zunächst alle mHSPC-Patienten gemeinsam, dass sie mit Vorliegen einer Metastasierung typischerweise unter Knochenschmerzen, Fatigue, Harnkomplikationen sowie skelettalen Ereignissen und Rückenmarkskompressionen leiden. Psychische Folgen können zudem aus der Diagnose und dem späteren Krankheitsverlauf herrühren. (46) Weiterhin können in Abhängigkeit von der Behandlung weitere Nebenwirkungen wie sexuelle Dysfunktion und gastrointestinale Erkrankungen auftreten. (46-49, 35)

Am häufigsten treten Metastasen bei Prostatakarzinom-Patienten in den Knochen auf, gefolgt von viszeralen (Leber, Lunge, Nebenniere, Bauchfell oder Gehirn) und nicht-viszeralen (Weichteilgewebe oder Lymphknoten) Metastasen. (10) Der häufige Befall der Knochen konnte gemäß einer Internet-basierten Befragung von zertifizierten Urologen der EAU zwischen März und Juni 2009 bestätigt werden, in welcher 64 % der 3.599 Patienten mit mHSPC (Prostatakarzinom-Patienten aus 12 europäischen Ländern) Knochenmetastasen aufwiesen. (50)

Dass Knochen am häufigsten von Metastasen auch bei Patienten mit niedriger Tumorlast befallen sind, zeigte ebenfalls eine retrospektive Studie von Cheng et al. (Juni 1998 bis April 2012) aus Taiwan, welche 503 Männer mit neu-diagnostiziertem Prostatakarzinom inkludierte. Insgesamt 96,5 % der Patienten mit niedriger Tumorlast wiesen demnach Knochenmetastasen auf. (51)

Zusammenfassend zeigen mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast tendenziell eine bessere Prognose bzw. ein längeres Gesamtüberleben als diejenigen Patienten mit hoher Tumorlast. (51) Allerdings ist hervorzuheben, dass sich die mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast – trotz besserer Prognose – in einer palliativen Therapiesituation befinden und die Überlebensdauer zeitlich begrenzt ist. Neuen wirksamen Therapieoptionen kommen daher für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast eine besondere Bedeutung zu, um ein verlängertes Überleben bei verbesserter Tumorkontrolle sowie eine Verzögerung der Kastrationsresistenz zu ermöglichen. (52-54)

Behandlung des mHSPC mit niedriger Tumorlast

In den letzten Jahren ergaben sich durch die Verfügbarkeit von Docetaxel und Abirateron, neben der ADT bzw. MAB, neue Möglichkeiten zur Behandlung des mHSPC. (41, 23) Mit Apalutamid (mHSPC; 27.01.2020) wurde ein weiterer Wirkstoff durch die Europäische Kommission zur Behandlung des mHSPC zugelassen. (55)

Docetaxel war der erste Wirkstoff in Kombination mit einer konventionellen ADT, für den im Rahmen einzelner klinischer Studien ein verlängertes Gesamtüberleben bei mHSPC-Patienten beobachtet werden konnte (siehe Tabelle 3-1). (30, 33) Bei genauerer Betrachtung der Studie CHAARTED lässt sich, wie bereits in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, jedoch erkennen, dass der statistisch signifikante Vorteil von Docetaxel im Gesamtüberleben lediglich innerhalb der im Studienprotokoll geplanten Subgruppe der Patienten mit hoher Tumorlast (HR: 0,63 (95 %-KI [0,50; 0,79]), $p < 0,001$ [2. Datenschnitt]) bestand hatte. Die Patienten mit niedriger Tumorlast profitierten folglich nicht von einer begleitenden Behandlung mit Docetaxel im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie (HR: 1,04 (95 %-KI [0,70; 1,55]), $p = 0,86$ [2. Datenschnitt]). (42, 30) Weitere Hinweise auf den Einfluss der Tumorlast ergaben sich durch die signifikanten Subgruppeninteraktionen aus der Studie CHAARTED sowie einer Meta-Analyse aus den Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED. (40) Auch innerhalb der Meta-Analyse konnte lediglich ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben der begleitenden Docetaxel-Gabe zur ADT bei Patienten mit hoher Tumorlast (HR: 0,68 (95 %-KI [0,56; 0,82]), $p < 0,001$) beobachtet werden. Für die Patienten mit niedriger Tumorlast ergab sich kein Unterschied zwischen Docetaxel + ADT und ADT (HR: 1,03 (95 %-KI [0,77; 1,38]), $p = 0,8$). (40)

In einer aktuellen Untersuchung der Langzeit-Daten zum Gesamtüberleben (HR: 0,81 (95 %-KI [0,69; 0,95]), $p = 0,009$) für das metastasierte Patientenkollektiv in der Studie STAMPEDE (Studienarm C vs. Studienarm A), wurde ebenso der Effekt in Abhängigkeit der Tumorlast anhand der CHAARTED-Kriterien untersucht. In der Subgruppenausprägung mit niedriger Tumorlast (HR: 0,76 (95 %-KI [0,54; 1,07]), $p = 0,107$) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Aufgrund der fehlenden signifikanten Subgruppeninteraktion ($p = 0,827$) kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass kein Effekt durch die Tumorlast für das Gesamtüberleben nachgewiesen werden konnte. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die Studie STAMPEDE einen höheren Anteil an Patienten mit neu-diagnostiziertem mHSPC beinhaltet während die Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED

ein breiteres Patientenkollektiv untersuchten. (44, 43) Insgesamt ist für das gesamte Indikationsgebiet ein Einfluss durch die Tumorlast auf den Behandlungseffekt von Docetaxel anzunehmen. (40) Zu der Schlussfolgerung einer differenzierten Empfehlung kommen ebenso weitere Autoren einiger Fachpublikationen. (30, 16, 32, 41, 56-59, 42)

Weiterhin ist bei der Behandlung mit Docetaxel zu beachten, dass das Chemotherapeutikum ein stark erhöhtes Auftreten relevanter Nebenwirkungen mit sich bringt, insbesondere schwere unerwünschte Ereignisse (z. B. febrile Neutropenie). (17, 60) Der fehlende Wirksamkeitsnachweis von Docetaxel in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen wird auch in aktuellen Leitlinien für die Population mit niedriger Tumorlast als sehr kritisch betrachtet. (10, 37)

Als weitere Behandlungsoption wurde der Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitor (ARSI) Apalutamid auf Basis der Studie TITAN für die Behandlung von Patienten mit mHSPC zugelassen. (61)

Aufgrund der Einschränkung des Indikationsgebietes auf ausschließlich Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom kommt dagegen der Cytochrom-P450-c17 (CYP17)-Inhibitor Abirateronacetat für die Behandlung von mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast, welche diesem Anwendungsgebiet B zugrunde liegen, nicht infrage. (62)

Insgesamt greifen die überwiegende Mehrheit der aktuellen Leitlinien-Überarbeitungen die Relevanz des Merkmals Tumorlast insbesondere hinsichtlich der Entscheidung über eine Chemotherapie auf. Dabei spielt neben der Wirksamkeit auch das Nebenwirkungsprofil eine wichtige Rolle. (3, 10, 63, 64) Die ADT bzw. MAB besitzt daher im gegenwärtigen Versorgungsalltag als Therapieoption weiterhin eine hohe Relevanz für die zugrundeliegende Patientenpopulation. (10)

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.

Patienten mit HSPC und niedriger Tumorlast befinden sich bei der Entwicklung von Metastasen in einer palliativen Therapiesituation infolge des Vorliegens eines unheilbaren Tumors. Die wichtigsten Ziele der Behandlung einer palliativen Erkrankung bestehen demnach vor allem darin, das Gesamtüberleben bei Verbesserung oder Erhalt der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verlängern sowie die Krankheitsprogression hinauszuzögern. (16) Insbesondere bedeutet eine Progression der Erkrankung im vorliegenden Krankheitsstadium häufig die Entwicklung einer Kastrationsresistenz. Diese ist im metastasierten Stadium mit einer schlechteren Prognose bzw. mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer hohen Mortalitätsrate assoziiert. Zudem geht diese mit Morbiditäts-bezogenen Komplikationen einher, welche in der Folge weitere Behandlungen erforderlich machen. (52-54)

Seit Jahrzehnten ist die ADT die Therapie der Wahl bei Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast. Die ADT kann dabei chirurgisch durch Orchiektomie oder medizinisch mittels LHRH-Analoga erfolgen. Zugelassen sind zur Behandlung des mHSPC die Antiandrogene Bicalutamid/Flutamid (nichtsteroidal) und Cyproteronacetat (steroidal), die Luteinisierenden Hormon-*Releasing*-Hormon (LHRH)-Agonisten Buserelin/Leuprorelin/Goserelin/Triptorelin und der Gonadotropin *Releasing*-Hormon (GnRH)-Antagonist Degarelix. (65-72) Am 17.11.2017 erhielt Abirateronacetat eine Zulassung seitens der Europäischen Kommission für das Indikationsgebiet des neu-diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC. Allerdings ist für die zugrundeliegende Patientenpopulation im Anwendungsgebiet B Abirateron nicht von Relevanz, da sich mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast teilweise außerhalb des Indikationsgebietes befinden. Weiterhin wurden mit den Zulassungen von Docetaxel (mHSPC; 14.11.2019) und Apalutamid (mHSPC; 27.01.2020) seitens der Europäischen Kommission zwei weitere Wirkstoffe zur Behandlung des mHSPC zugelassen. (73, 55, 74)

Die gegenwärtige Studienlage zu Docetaxel deutet darauf hin (siehe auch Abschnitt 3.1.2 sowie Abschnitt 3.2.1), dass lediglich die mHSPC-Patienten mit hoher Tumorlast von einer begleitenden Docetaxel-Therapie zur ADT profitieren. Hingegen erweist sich die Evidenzlage zu mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast als schlechter, da sich in diesem Patientenkollektiv kein nachgewiesener Überlebensvorteil von Docetaxel + ADT im Vergleich zu einer ADT-Monotherapie ergab. Die aufgetretenen Subgruppeninteraktionen in der Studie CHAARTED sowie der gemeinsamen Meta-Analyse aus den Studien GETUG-AFU 15 und CHAARTED stützen dabei einen Interaktionseffekt durch die Tumorlast auf die Wirksamkeit

hinsichtlich des Gesamtüberlebens. (40, 42) Der Einsatz von Docetaxel bei Patienten mit niedriger Tumorlast wird auch von Experten kritisch diskutiert. (30, 16, 32, 41, 56-59, 42)

Die unsichere Studienlage zu Docetaxel spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinienempfehlungen wider. Gemäß der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (Version 6.0; Mai 2021) soll bei mHSPC-Patienten eine Einteilung nach Tumorlast (hohe und niedrige Tumorlast) erfolgen. Die Patientenaufklärung soll neben dem palliativen Charakter der Therapie sowie dem Einfluss auf die Lebensqualität, insbesondere auch die unerwünschten Wirkungen der Kombinationstherapien beinhalten. Die zusätzliche Gabe von Docetaxel zur ADT soll nur bei Patienten mit hoher Tumorlast mit einem starken Empfehlungsgrad („soll“-Empfehlung) angeboten werden. Bei Patienten mit niedriger Tumorlast ist der Empfehlungsgrad der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT auf eine „kann“-Empfehlung aufgrund der Evidenzlage sowie dem Toxizitätsprofil der Chemohormontherapie abgeschwächt. (3) Aus der nationalen Onkopedia Leitlinie und anderen internationalen Leitlinien gehen bisher teils nur wenige spezifische Empfehlungen für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast hervor. (75, 6, 76) Dies liegt unter anderem auch darin begründet, dass die Leitlinien aufgrund des Publikationsdatums diese Diskussion noch nicht abbilden.

Auch in aktuellen internationalen Leitlinien findet eine Separierung nach Tumorlast statt, da der begleitende Einsatz von Docetaxel zur ADT gemäß den Leitlinienautoren überwiegend bei einer hohen Tumorlast oder einem neu-diagnostizierten mHSPC mit einem starken Empfehlungsgrad erfolgen soll. Gemäß der NCCN-Leitlinie wird bei Vorliegen einer niedrigen Tumorlast die Therapie mit Docetaxel auf Basis der Studienlage, welche keine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen, explizit nicht empfohlen. (10) Dies wird durch die aktuelle Leitlinie der ASCO gestützt, welche eine Behandlung mit Docetaxel bei Patienten mit niedriger Tumorlast ebenfalls nicht empfiehlt. (64) Weiterhin sieht die CUA / CUOG-Leitlinie – analog der S3-Leitlinie – eine Klassifizierung der Patienten nach niedriger und hoher Tumorlast aufgrund der unterschiedlichen Prognose als bedeutend an. (63, 3) Auch internationale und deutsche medizinische Fachexperten sehen den fehlenden Wirksamkeitsnachweis von Docetaxel in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten mit niedriger Tumorlast sehr kritisch. (37, 10)

Weiterhin kommt dem Nutzen/Risiko-Verhältnis der Chemotherapie bei Patienten mit niedriger Tumorlast eine hohe Bedeutung zu, da ein Abwägen zwischen erhöhten Nebenwirkungen, Progression und Gesamtüberleben erfolgen muss. (77-81) Es handelt sich bei Docetaxel zwar um eine zeitlich beschränkte Behandlung (41, 57), dennoch treten, neben den physischen Belastungen einer Chemotherapie, oftmals bedeutende Nebenwirkungen auf. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus geht mit einer unselektiven Apoptose der Zellen einher, wodurch z. B. myelosuppressive Eigenschaften von Docetaxel im Verlauf irreversibel sein können. So konnte in den drei Studien GETUG-AFU 15, CHARTED und STAMPEDE bei 6 % bis 12 % der Patienten eine febrile Neutropenie nachgewiesen werden. (17, 33, 30, 82-84) Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (wie z. B. einer febrilen Neutropenie) führte in einigen Fällen sogar zum Tod der Patienten. (60, 31) Von neutropenischem Fieber wird außerhalb von klinischen Studien sogar noch häufiger berichtet. (85) Das erhöhte Auftreten von

bedeutenden Nebenwirkungen unter Docetaxel bei Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom wird anhand von Daten aus der Versorgungsrealität des *West of Scotland Cancer Network* (WoSCAN) bestätigt. (86) Berücksichtigt werden müssen zudem ebenfalls potentielle Langzeitfolgen für die Patienten durch das Auftreten von peripheren sensorischen Neuropathien. Die Kontrolle über die Neuropathien gilt dabei als zentral für den Erhalt der Lebensqualität, da diese oftmals persistent und schwer zu behandeln sind. (87, 88) Weiterhin treten bei der Behandlung mit Zytostatika typischerweise unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts (Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö) als auch eine Alopezie auf, welche sehr belastend für die betroffenen Patienten sind. (87, 88) Zur antiemetischen Prophylaxe kann eine zusätzliche Gabe von Dexamethason, neben der Docetaxel-Therapie, notwendig sein. (89) Eine zusätzliche Belastung für den Patienten ist der Umstand, dass Docetaxel im Gegensatz zu den weiteren Wirkstoffen im Indikationsgebiet nicht in der gewohnten Umgebung in oraler Form eingenommen werden kann, sondern eine intravenöse Gabe beim behandelnden Arzt vor Ort erfordert. (90) Die Therapieentscheidung für eine zytotoxische Chemotherapie mit den einhergehenden teils schweren Nebenwirkungen sollte deshalb bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast, welche sich bis dato oftmals durch Symptombefreiheit auszeichnen und lediglich eine Behandlung mit einer ADT erhalten, sofern möglich zunächst vermieden werden. (82-84) Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt deshalb die Risikoabwägung der Therapie durch den aufgeklärten Patienten zusammen mit dem behandelnden Arzt. (3)

Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass auch für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast der therapeutische Bedarf nicht gedeckt ist. Innovative Therapiekonzepte mit positivem Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression, die gleichzeitig der Verträglichkeit und unterschiedlichen Patientenpräferenzen in der Versorgungspraxis Rechnung tragen können, sind von besonderem Interesse.

Mit Enzalutamid steht, neben den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Besonders hervorzuheben ist der signifikant positive Einfluss auf das Gesamtüberleben bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast, einer Patientengruppe, für die bisher kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil einer Kombinationstherapie aus Docetaxel + ADT gegenüber einer ADT nachgewiesen werden konnte.

Durch den langjährigen Einsatz seit seiner Erstzulassung in Europa am 21.06.2013 weist Enzalutamid ein bekanntes Sicherheitsprofil auf und kann einhergehend mit den positiven Effekten auf das Gesamtüberleben sowie einer besseren Krankheitskontrolle einen wichtigen Beitrag zur Versorgung der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast leisten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen und Sterbefälle sowie zur Prävalenz stehen aus verschiedenen Quellen zur Verfügung. Allerdings liegen derzeit nur Daten aus dem Jahr 2015/2016 oder älter vor, sodass nachfolgend keine aktuelleren Daten präsentiert werden können. Diese Daten unterliegen jedoch aufgrund geographischer und demographischer Unterschiede einer großen Variation. (1, 91) Um den deutschen Versorgungskontext darzustellen, wird im Folgenden – sofern möglich – auf die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI sowie deutscher Studien zurückgegriffen.

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz für das Prostatakarzinom

Inzidenz

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

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

Das Prostatakarzinom ist eine altersabhängige Erkrankung und tritt vor dem 50. Lebensjahr nur in sehr wenigen Fällen auf. Die Abbildung 3 fasst die Anzahl der Neuerkrankungen in den verschiedenen Altersklassen zwischen den Jahren 1999 und 2017 zusammen. Die Inzidenz war vor 2008 mit zunehmendem Alter bis zur Grenze von 70 Jahren ansteigend und in den weiteren Altersklassen wieder niedriger. In den Jahren nach 2008 steigt die Inzidenz jedoch bis zu einem Alter von 75 Jahren an, bevor sie erst dann wieder rückläufig wird. Auch die Anzahl der häufigsten Neuerkrankungen hat sich seit dem Jahr 2012 verschoben. Bis zum Jahr 2012 konnten die häufigsten Neuerkrankungen in der Altersgruppe der 65–69-Jährigen sowie der 70–74-Jährigen beobachtet werden. In den letzten Jahren verschob sich die Anzahl der häufigsten Neuerkrankungen in die Altersgruppen der 70–74-Jährigen sowie 75–79-Jährigen. (92) Dementsprechend verhält sich auch das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Während das Risiko für einen Mann im Alter von 35 Jahren weniger als $< 0,1\%$ beträgt, steigt das Risiko im Alter von 75 Jahren auf ca. 5% an. (1)

ZENTRUM FÜR
KREBSREGISTERDATEN

ROBERT KOCH INSTITUT



Jahr	Altersgruppen											Gesamt
	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 74	75 - 79	80 - 84	85+	
1999	9	59	370	1.073	3.784	6.777	7.676	8.407	6.827	3.275	4.495	42.752
2000	8	66	380	1.159	3.537	7.010	8.378	8.974	6.849	3.506	4.274	44.141
2001	9	64	395	1.262	3.303	7.518	9.412	9.258	7.262	3.541	3.981	46.005
2002	12	80	471	1.545	3.670	9.429	11.236	11.536	8.030	4.797	4.026	54.832
2003	13	96	550	1.786	4.249	11.320	14.745	13.126	10.059	5.376	3.713	65.033
2004	9	82	523	1.707	3.968	10.341	14.857	11.743	9.165	5.301	3.044	60.740
2005	11	83	530	1.722	4.026	9.410	14.496	12.589	9.805	5.239	3.303	61.214
2006	11	99	609	1.901	4.685	9.405	16.454	14.055	10.801	5.442	3.457	66.919
2007	13	108	639	2.025	5.154	9.348	17.764	15.568	11.088	5.874	3.792	71.373
2008	12	91	614	1.994	4.987	8.345	16.362	15.753	10.390	6.039	3.790	68.377
2009	9	87	630	1.942	4.885	8.272	15.583	16.158	9.915	6.003	3.965	67.449
2010	10	101	717	2.078	5.061	8.477	14.448	17.452	10.386	6.150	3.942	68.822
2011	7	96	695	2.127	4.929	8.885	12.886	17.606	11.098	6.566	4.103	68.998
2012	5	92	639	2.044	4.749	8.670	11.615	16.455	11.187	5.971	3.860	65.287
2013	7	65	626	1.986	4.400	7.872	9.979	14.697	10.905	5.593	4.043	60.173
2014	8	66	551	1.899	4.387	7.576	9.727	13.309	11.243	5.385	4.137	58.288
2015	6	55	467	1.853	4.250	7.310	9.870	12.458	12.380	5.873	4.358	58.880
2016	6	58	505	1.850	4.405	7.446	10.703	11.418	12.877	6.192	4.312	59.772
2017	8	51	462	1.893	4.713	8.056	11.299	11.376	13.447	6.713	4.208	62.226

Abbildung 3: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms nach Altersgruppen für die Jahre 1999–2017 in Deutschland

Quelle: entnommen aus (92)

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

Nach einem sehr starken Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate (nach Europastandard) zwischen 1980 und 2004 (Zunahme um circa 150 %) erreichte diese zunächst in den letzten Jahren ein Plateau (2009: 111,6; 2010: 111,4) und sank im Jahr 2016 auf 91,6 Neuerkrankte je 100.000 Personen. Der Verlauf der altersstandardisierten Erkrankungsrate zeigt ab dem Jahr 2011 eine leicht rückläufige Tendenz, einschließlich der Prognose für das Jahr 2020 mit 90,1 Neuerkrankten (siehe Abbildung 4). (4, 93, 94, 1)

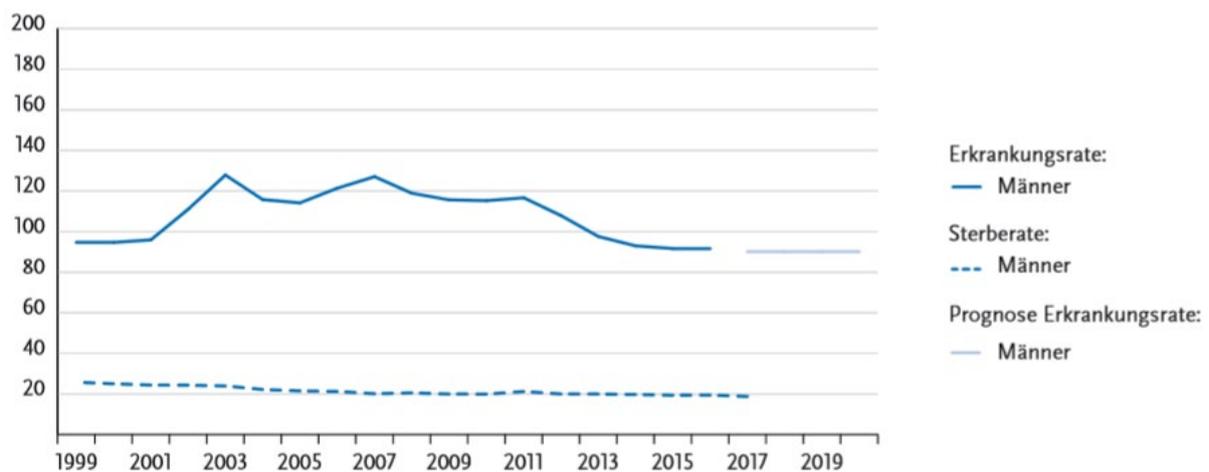


Abbildung 4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (ICD-10 C61) des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016/2017 je 100.000 (alter Europastandard), Prognose (Inzidenz) bis 2020

Quelle: entnommen aus (1)

Analog zu der Anzahl der Neuerkrankungen, weisen auch die Altersgruppen über 70 Jahre hinsichtlich der altersspezifischen Erkrankungsrate die höchsten Werte je 100.000 Einwohner auf (siehe Abbildung 5).

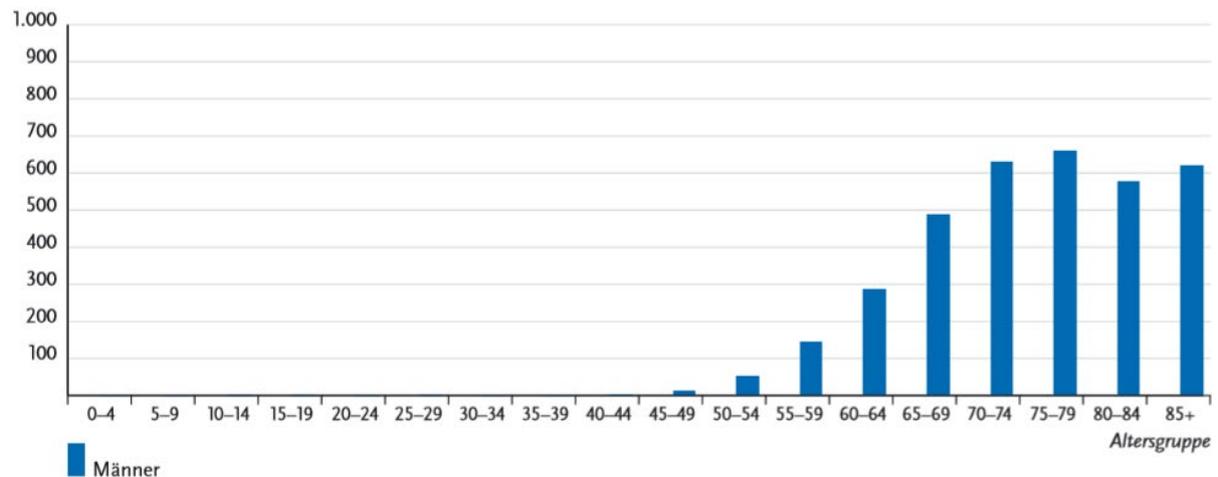


Abbildung 5: Altersspezifische Erkrankungsraten des Prostatakarzinoms je 100.000 Einwohner, ICD-10 C61, Deutschland 2015 – 2016

Quelle: entnommen aus (1)

Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz des Prostatakarzinoms beruhen auf veröffentlichten Daten des RKI. Im Zeitraum zwischen 2004 und 2011 stieg die 1-Jahres-Prävalenz zunächst auf über 67.000 Erkrankte an und war von dort an rückläufig auf die im letzten verfügbaren Jahr 2017 ausgewiesenen 59.396 Erkrankten. Diese Anzahl liegt damit geringfügig, gemäß Datenbankabfrage, unter derjenigen aus dem Jahr 2004 (59.640 Erkrankte). Die 5-Jahres-Prävalenz ist zwischen 2004 (230.984 Erkrankte) und 2017 (250.668 Erkrankte) lediglich um etwa 8,5 % gestiegen, was einem jährlichen Wachstum von durchschnittlich 0,72 % entspricht. Allerdings zeigt sich – analog der Inzidenz – seit dem Jahr 2011 eine rückläufige Tendenz der 5-Jahres-Prävalenz. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2015–2016 liegt bei 89 %. (95, 4, 96, 93, 94, 1, 97)

Es ist zu berücksichtigen, dass den jeweiligen Angaben zur Prävalenz unterschiedliche Kriterien zugrunde liegen können. So basiert die Berechnung der Prävalenz neben der Methode nach Pisani aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland auch auf den nach der Kaplan-Meier-Methode errechneten absoluten Überlebensraten. In Abhängigkeit des Datenstandes werden in die Überlebenszeitberechnungen die Register unterschiedlicher Regionen eingeschlossen. So gingen beispielsweise im aktuellen Bericht des RKI gegenüber des letzten verfügbaren Datenstandes im Jahr 2013/2014 zusätzlich die Regionen Saarland und Thüringen in die Auswertungen der Überlebensraten ein, wodurch eine Interpretierbarkeit der Daten bzw. der Veränderungen von Prävalenzen zwischen den Berichten generell erschwert wird. Innerhalb einer Datenbankabfrage beim ZfKD werden einheitliche Parameter für die Abfrage über die jeweiligen Jahre zugrunde gelegt, wodurch es jedoch zu Schwankungen der Prävalenzen in Abhängigkeit des Zeitpunktes der Datenbankabfrage kommen kann. Hierbei spielen neben der Vollständigkeit und Qualität der Daten auch Veränderungen der Daten durch verspätete Meldungen eine Rolle. (94, 1)

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

Jahr	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
2004	59.640	230.984
2005	60.192	248.594
2006	66.513	269.161
2007	71.136	286.176
2008	67.578	289.565
2009	66.037	294.398
2010	67.380	299.966
2011	67.604	300.513
2012	63.230	293.014
2013	57.610	283.024
2014	55.729	272.844
2015	56.172	262.568
2016	57.188	253.672
2017	59.396	250.668

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

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

Die Anzahl an Neuerkrankungen mit der Diagnose Prostatakarzinom (ICD-10 C61) nahm zwischen 1999 – 2017 um rund 45 % zu. Dies entspricht einer gemittelten Inzidenzrate von 2,4 % pro Jahr. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass nach einem stärkeren Anstieg der Inzidenzzahlen und einer Plateauphase, die Inzidenzen seit dem Jahr 2011 wieder rückläufig sind. Im selben Zeitraum lag die Anzahl der Prostatakarzinom-bedingten Sterbefälle zwischen 11.000 und 14.400 Fällen pro Jahr (Tabelle 3-6). (93, 94, 92, 1, 97)

Tabelle 3-6: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland von 1999 – 2016 (100, 92)

Jahr	Inzidenz	Sterbefälle
1999	42.752	11.123
2000	44.141	11.107
2001	46.005	11.150
2002	54.832	11.422
2003	65.033	11.510
2004	60.740	11.135
2005	61.214	11.203
2006	66.919	11.577
2007	71.373	11.448
2008	68.377	12.134
2009	67.449	12.217
2010	68.822	12.676
2011	68.998	13.324
2012	65.287	12.957
2013	60.173	13.408
2014	58.288	13.704
2015	58.880	13.900
2016	59.772	14.417
2017	62.226	14.318

Anhand der vorliegenden Datenbasis können bezüglich der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz keine Aussagen mit ausreichender Sicherheit getroffen werden. Für das Jahr 2020 prognostiziert das RKI eine Anzahl an Neuerkrankungen in Höhe von 61.200 Männern. Da keine weiteren Publikationen bzw. Daten vorliegen, anhand derer eine genaue Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz abgeleitet werden könnte, wird nachfolgend der Mittelwert der letzten fünf Jahre (2013–2017) für die Änderung in den nächsten 5 Jahren zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz herangezogen (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Änderung der Inzidenz und 1-Jahres-Prävalenz sowie 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2025

Jahr	Inzidenz	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
2013	60.173	57.610	283.024
2014	58.288	55.729	272.844
2015	58.880	56.172	262.568
2016	59.772	57.188	253.672
2017	62.226	59.396	250.668
Mittelwert (2013 – 2017)	59.868	57.219	264.555
2021	59.868	57.219	264.555
2022	59.868	57.219	264.555
2023	59.868	57.219	264.555
2024	59.868	57.219	264.555
2025	59.868	57.219	264.555
Standard: Zahlen aus den Quellen (92, 98, 99)			

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.251–2.104	1.102–1.853

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Im Indikationsgebiet des mHSPC wurde mit Apalutamid bereits kürzlich ein Wirkstoff seitens des G-BA bewertet. (101, 102) In Modul 3A zu Apalutamid leitete der pharmazeutische Unternehmer unter der Verwendung von Daten aus Deutschland eine Zielpopulation in Höhe von 2.952–4.151 Patienten bzw. 2.586–3.637 GKV-Patienten her. (101) Im Beschluss über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie zu Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) vom 20.08.2020 folgte der G-BA dieser Berechnung und gab eine Spanne von 2.590–3.640 GKV-Patienten in der Zielpopulation an. (102)

Die im G-BA Beschluss angegebene Patientenzahl für alle mHSPC-Patienten dient nachfolgend als Grundlage für die weitere Herleitung der mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast. (101, 102) Ausgehend von der im Modul 3A des Dossiers zu Apalutamid hergeleiteten Spanne der Zielpopulation für alle mHSPC-Patienten (2.952–4.151 mHSPC-Patienten) (101), muss in einem weiteren Schritt nur noch auf Patienten mit niedriger Tumorlast eingeschränkt werden.

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit niedriger Tumorlast stehen Daten aus der Versorgungsrealität und klinischen Studien zur Verfügung.

Wie der Tabelle 3-10 entnommen werden kann, beträgt die Spanne des Anteils an Patienten mit niedriger Tumorlast in randomisierten klinischen Studien 35,06 % (Studie CHAARTED) bis 52,47 % (Studie GETUG-AFU 15). Allerdings bilden randomisierte klinische Studien die Versorgungsrealität nur in einem gewissem Maß ab. So ist der eingeschlossene Anteil an Patienten beispielsweise abhängig von der in den Studien untersuchten Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien.

Für die Herleitung der Zielpopulation der mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast werden aus diesem Grund Daten aus der Versorgungsrealität herangezogen. Neben einer in der Literatur identifizierten Datenbankauswertung des *Dana-Farber Cancer Institutes* wurde zur Ermittlung der Zielpopulation für das vorliegende Nutzendossier weiterhin eine Registeranalyse beim UroCloud-Register in Auftrag gegeben.

UroCloud ist ein deutschlandweites Register, das von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) mit dem Ziel unterstützt wird, die aktuelle medizinische Versorgungssituation für die wichtigsten urologischen Erkrankungen aufzuzeigen. Mit dieser urologischen Dokumentationsplattform wird seit dem Jahr 2006 eine strukturierte, sektor- und fachbereichsübergreifende Dokumentation sowie Qualitätsindikatoren von urologischen Erkrankungen (z. B. Prostata, Blase, Nierenbecken, Hoden) mittels einer modularen Online-Anwendung ermöglicht. Die Daten werden browserbasiert erfasst, zentral gesammelt und allen Dokumentationszentren zur Verfügung gestellt.

Insgesamt nutzen 40 Krankenhäuser und mehr als 300 niedergelassene Urologen diese Datenbank. Erfasst sind im Register zum Zeitpunkt der Datenabfrage mit Datenbestand vom 30.06.2020 bereits 22.963 Patienten mit über 82.000 Behandlungsdokumentationen. (103)

Die gegenwärtig in die UroCloud einbezogene Grundgesamtheit in Höhe von 22.963 Patienten ist als repräsentative Stichprobe aller Prostatakarzinom-Fälle in Deutschland zu werten. Als Erkrankung des höheren Alters liegt das mediane Alter der Stichprobe mit 69 Jahren im Vergleich zum medianen Erkrankungsalter (72 Jahre) im Jahr 2016 gemäß RKI in einer vergleichbaren Größenordnung. Bestätigt wird die Repräsentativität des medianen Erkrankungsalters anhand einer Auswertung des Tumorregisters München, in welcher das mediane Alter bei Diagnose über die Jahren 1998 bis 2019 70,6 Jahre betrug. Zudem ist unter Berücksichtigung der Auswertungen des RKI und Tumorregisters München auch die Altersverteilung bei Diagnose innerhalb des UroCloud-Registers als vergleichbar einzustufen (siehe Tabelle 3-9). (104, 92, 105) So sind nur geringe Abweichungen zwischen den Datenauswertungen zu verzeichnen.

Tabelle 3-9: Übersicht über die Altersverteilung bei Primärdiagnose gemäß RKI, Tumorregister München und UroCloud-Register

Alters- kategorie in Jahren	Robert Koch-Institut (1999–2017)		Tumorregister München (2007–2019)		UroCloud-Register (Datenbestand: 30.06.2020)	
	N	%	N	%	N	%
< 35	< 90	0,01	4	0,01	4	0,02
35–39	173	0,02	7	0,02	2	0,01
40–44	1.499	0,13	60	0,2	28	0,12
45–49	10.373	0,90	396	1,1	276	1,20
50–54	33.846	2,94	1.162	3,2	848	3,70
55–59	83.142	7,22	2.608	7,2	2.230	9,73
60–64	161.467	14,02	4.534	12,5	3.768	16,43
65–69	237.490	20,63	7.390	20,4	4.957	21,62
70–74	251.938	21,88	8.283	22,9	5.321	23,21
75–79	193.714	16,82	6.181	17,1	3.573	15,58
80–84	102.836	8,93	3.155	8,7	1.393	6,08
≥ 85	74.803	6,50	2.365	6,5	528	2,30
Gesamt	< 1.151.371	–	36.145	–	22.928	–

Quellen: (104, 92, 105)
Abkürzungen: TRM: Tumorregister München

Betrachtet man sich die Verteilung der Tumorstadien bei Diagnose, so ist zu erkennen, dass ein höherer Anteil an Patienten im Urocloud-Register mit einem Tumorstadium T1/T2 (85,26 %)

im Vergleich zum Tumorregister München (66,8 %) diagnostiziert wurde. Dementsprechend ist der Anteil im Tumorstadium T3 im Urocloud-Register niedriger (13,09 % [Urocloud] vs. 25,3 % [TRM München]). Der jeweilige Anteil mit einem N1- (10,86 % [Urocloud] vs. 8,4 % [TRM München]) bzw. M1-Stadium (9,71 % [Urocloud] vs. 8,1 % [TRM München]) bei Diagnose ist als vergleichbar zu bewerten. (104, 106) Insgesamt kann die rekrutierte Stichprobe im Rahmen des UroCloud-Registers als auf die Behandlungs- und Versorgungssituation in Deutschland übertragbar angesehen werden. Auch im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation im Nutzenbewertungsverfahren zu Apalutamid (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-538) wurde eine Analyse des UroCloud-Registers herangezogen. (107)

Gemäß Datenbankabfrage aus dem deutschen Register UroCloud beträgt der Anteil an Patienten mit niedriger Tumormast 42,38 %, welcher in der vorliegenden Analyse als Minimalwert herangezogen wird.

Der Maximalwert der Patienten mit einer niedrigen Tumormast basiert auf dem ermittelten Anteil (50,69 %) der retrospektiven Analyse des *Dana-Farber Cancer Institutes*. In die retrospektive Datenbanksauswertung des *Dana-Farber Cancer Institutes* wurden Patienten mit einem histologisch bestätigten und radiologisch messbarem mHSPC, die mit einer ADT zwischen den Jahren 1990 und 2013 begannen, eingeschlossen. Im Vergleich zum Urocloud-Register sowie zur Auswertung des RKI und TRM München liegt das mediane Erkrankungsalter bei Diagnose auf Basis des *Dana-Farber Cancer Institutes* mit 62 Jahren etwas niedriger. Allerdings liegen insgesamt keine Anhaltspunkte vor, dass sich die Charakteristika der Patienten in einer Weise von denjenigen in Deutschland unterscheiden, die eine Einbeziehung des Anteils im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation als nicht adäquat erscheinen lässt.

Die ermittelte Spanne (42,38 %–50,69 %) auf Basis der Daten in der Versorgungsrealität liegt in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Anteile in den klinischen Studien.

Tabelle 3-10: Verteilung der Tumormast im Rahmen von klinischen Studien und Daten aus der Versorgungsrealität

Studie	Studienarm	Anzahl an Patienten	Anteil niedrige Tumormast	Anteil hohe Tumormast
Randomisierte klinische Studien				
ARCHES (38)	Enzalutamid + ADT (niedrige Tumormast)	194	36,78 %	63,22 %
	ADT (niedrige Tumormast)	175		
	Enzalutamid + ADT (hohe Tumormast)	342		
	ADT (hohe Tumormast)	356		

Studie	Studienarm	Anzahl an Patienten	Anteil niedrige Tumorlast	Anteil hohe Tumorlast
ENZAMET (39)	Enzalutamid + ADT (niedrige Tumorlast)	272	47,7 %	52,3 %
	NSAA + ADT (niedrige Tumorlast)	265		
	Enzalutamid + ADT (hohe Tumorlast)	291		
	NSAA + ADT (hohe Tumorlast)	297		
STAMPEDE (43, 44)	Docetaxel + ADT (niedrige Tumorlast)	124	43,61 %	56,39 %
	ADT (niedrige Tumorlast)	238		
	Docetaxel + ADT (hohe Tumorlast)	148		
	ADT (hohe Tumorlast)	320		
CHAARTED (30)	Docetaxel + ADT (niedrige Tumorlast)	134	35,06 %	64,94 %
	ADT (niedrige Tumorlast)	143		
	Docetaxel + ADT (hohe Tumorlast)	263		
	ADT (hohe Tumorlast)	250		
GETUG-AFU 15 (31)	Docetaxel + ADT (niedrige Tumorlast)	100	52,47 %	47,53 %
	ADT (niedrige Tumorlast)	102		
	Docetaxel + ADT (hohe Tumorlast)	92		
	ADT (hohe Tumorlast)	91		
TITAN (61)	Apalutamid + ADT (niedrige Tumorlast)	200	37,26 %	62,74 %
	ADT (niedrige Tumorlast)	192		
	Apalutamid + ADT (hohe Tumorlast)	325		
	ADT (hohe Tumorlast)	335		

Studie	Studienarm	Anzahl an Patienten	Anteil niedrige Tumorlast	Anteil hohe Tumorlast
Daten aus der Versorgungsrealität				
UroCloud-Register (104)	Patienten mit hoher Tumorlast	257	42,38 %^a	57,62 % ^a
	Patienten mit niedriger Tumorlast	189		
	unbekannter Status	1.768		
<i>Dana-Farber Cancer Institute</i> (34)	Vorherige lokale Behandlung, niedrige Tumorlast	125	50,69 %	49,31 %
	Neu-diagnostiziert, niedrige Tumorlast	96		
	Vorherige lokale Behandlung, hohe Tumorlast	67		
	Neu-diagnostiziert, hohe Tumorlast	148		
a: Anteil an Patienten mit einem bekannten Status zur Tumorlast. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie				

Bezogen auf die Spanne in Höhe von 2.952–4.151 mHSPC-Patienten, ergibt sich bei einem Anteil von 42,38 %–50,69 % (niedrige Tumorlast) eine Zielpopulation von insgesamt 1.251–2.104 mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast.

GKV-versicherte mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast

Um den relevanten Anteil an mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast zu ermitteln, die in der GKV versichert sind, wurden für die Berechnung der Zielpopulation die Bevölkerungszahlen auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf des Statistischen Bundesamtes für Deutschland von 2020 (83.190.556 Personen in der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2020; Stichtag: 30.09.2020) sowie der Jahresdurchschnitt der gesetzlich Versicherten aus dem Jahr 2020 (73.274.131 Personen in der GKV im Jahr 2020, inkl. mitversicherter Angehöriger) herangezogen. (108, 109) Demnach betrug der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung 88,08 %.

Demzufolge ergeben sich daraus insgesamt 1.102–1.853 Patienten mit niedriger Tumorlast, welche in der GKV versichert sind (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation mit mHSPC und einer niedrigen Tumorlast

Zeile	Quelle	Beschreibung	Anzahl bzw. Anteil		Berechnung
			Min	Max	
Anzahl an Patienten mit mHSPC					
(1)	(101)	Anzahl an Patienten mit mHSPC	2.952	4.151	
Anteil der Patienten bzw. Anzahl an Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast					
(2)	(30)	Anteil niedrige Tumorlast – UroCloud-Register	42,38 %	50,69 %	
	(31)	bzw. Anteil niedrige Tumorlast – <i>Dana-Farber Cancer Institute</i>			
(3)		Anzahl an Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.251	2.104	(1) multipliziert mit 42,38 % bzw. 50,69 % aus (2)
Anzahl an Patienten mit mHSPC und einer niedrigen Tumorlast in der GKV					
(4)	(108, 109)	Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung	88,08 %	88,08 %	
(5)		GKV-versicherte mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast	1.102	1.853	(3) multipliziert mit 88,08 % aus (4)
<p>Quelle: (110)</p> <p>Die Berechnung der Zielpopulation basierte auf 4 Nachkommastellen, welche erst im jeweils letzten Schritt gerundet wurden.</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>					

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
Enzalutamid (Xtandi™)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	erheblich	1.102–1.853

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.

Wie in Abschnitt 3.2.4 ausgeführt, ergibt sich für Enzalutamid eine Zielpopulation in Höhe von 1.102–1.853 GKV-versicherten mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast.

Das vorliegende Anwendungsgebiet B untersucht den Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit einer ADT im Vergleich zur ADT bzw. MAB bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast. Die Behandlung mit Enzalutamid zeigt in dieser Patientengruppe auf Basis der verfügbaren Evidenz (Studie ARCHES und ENZAMET) einen erheblichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Enzalutamid bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ergibt sich insbesondere durch den statistisch signifikanten Überlebensvorteil (Senkung des Risikos zu versterben um 64 %), welcher durch eine erhebliche Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression (u. a. um 73 % für eine symptomatische Progression oder um 83 % für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz) sowie eine erhebliche Reduktion des Risikos (um 84 %) für das Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses gestützt wird (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4.2).

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf Quellen des RKI, der deutschen S3-Leitlinie unter Federführung der DGU, des NICE sowie den Ausführungen der EAU. Zur weiteren Beschreibung der Erkrankung, wurde in Literaturdatenbanken relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesichtet.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf identifizierte Leitlinien. Da die Behandlung des Prostatakarzinoms einer ständigen Entwicklung unterliegt, wurde insbesondere auf nach 2015 publizierte Leitlinien Bezug genommen. Weiterhin wurde auf die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel sowie auf relevante Primärliteratur zurückgegriffen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

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

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

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bzw. der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen wurde der G-BA Beschluss zu Apalutamid im gleichnamigen Indikationsgebiet sowie das zugehörige Modul 3A hinzugezogen. Zur Ermittlung der Anzahl an Patienten mit niedriger Tumorlast wurden Daten aus der Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet verwendet.

Zentrale Quelle zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation waren die Daten des DESTATIS auf Grundlage des Zensus 2011 sowie der Jahresdurchschnitt der gesetzlich Versicherten, veröffentlicht durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), jeweils mit den Angaben aus dem Jahr 2020.

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. Korrigierte Fassung vom 17.08.2020 (siehe Corrigendum auf Seite 159) [online]. Stand: 17.08.2020. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 15.04.2021]. 2020.
2. Leitzmann, M. F., Rohrmann, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical epidemiology* 2012; 4: 1-11.
3. Grimm, M.-O., Wirth, M., Böhmer, D., Bolenz, C., Fröhner, M. et al. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0 – Mai 2021. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 05.2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. Stand: 2010. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 15.04.2021]. 2010.
5. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagnostic Pathology* 2006; 1: 4-4.
6. Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., De Santis, M. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 2021. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> [Zugriff: 08.04.2021]. 2021.
7. National Collaborating Centre for Cancer. Prostate Cancer: diagnosis and treatment [online]. Stand: 01.2014. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068964/pdf/PubMedHealth_PMH0068964.pdf [Zugriff: 15.04.2021]. 2014.
8. Ozcan, T., Bozlu, M., Muslu, N., Gozukara, K. H., Seyis, S. et al. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. *Swiss medical weekly* 2009; 139(45-46): 672-5.
9. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(30): 3800-6.

10. Schaeffer, E., Srinivas, S., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., Bekelman, J. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]), Prostate Cancer. Version 2.2021 [online]. Stand: 17.02.2021. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.
11. Humphrey, P. A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2004; 17(3): 292-306.
12. Mateo, J., Fizazi, K., Gillessen, S., Heidenreich, A., Perez-Lopez, R. et al. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology* 2019; 75(2): 285-293.
13. Cancer Research UK. Prostate cancer [online]. Stand: 24.05.2019. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/prostate-cancer/about> [Zugriff: 05.10.2020]. 2019.
14. ASCO[®] Cancer.Net[™]. Prostate Cancer: Types of Treatment [online]. Stand: 11.2019. URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/treatment-options> [Zugriff: 05.10.2020]. 2019.
15. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A. et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2017; 377(4): 352-360.
16. Chi, K. N., Protheroe, A., Rodriguez-Antolin, A., Facchini, G., Suttman, H. et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2018; 19(2): 194-206.
17. Gravis, G., Fizazi, K., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2013; 14(2): 149-58.
18. Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Clinical Study Report: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ARCHES. Version 1.0. Stand: 04.04.2019. 2019.
19. Hotte, S. J., Saad, F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol* 2010; 17 Suppl 2: S72-9.
20. Cornford, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European urology* 2017; 71(4): 630-642.
21. Anantharaman, A., Small, E. J. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert review of anticancer therapy* 2017; 17(7): 625-633.

22. Scher, H. I., Morris, M. J., Stadler, W. M., Higano, C., Basch, E. et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34(12): 1402-18.
23. Knipper, S., De Santis, M., Grimm, M.-O., Steuber, T. Aktuelle medikamentöse Therapiekonzepte des metastasierten Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2019; 25(4): 343-351.
24. Hahn, A. W., Hale, P., Rathi, N., Agarwal, N. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Current opinion in urology* 2017; 27(6): 559-565.
25. Huggins, C., Hodges, C. V. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate. *Cancer Research* 1941; 1(4): 293-297.
26. Tombal, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2012; 23 Suppl 10: x251-8.
27. Hong, J. H., Kim, I. Y. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean journal of urology* 2014; 55(3): 153-60.
28. Rydzewska, L. H. M., Burdett, S., Vale, C. L., Clarke, N. W., Fizazi, K. et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2017; 84: 88-101.
29. Hahn, A. W., Higano, C. S., Taplin, M.-E., Ryan, C. J., Agarwal, N. Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Optimizing Patient Selection and Treatment. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 2018(38): 363-371.
30. Sweeney, C. J., Chen, Y.-H., Carducci, M., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(8): 737-746.
31. Gravis, G., Boher, J. M., Joly, F., Soulie, M., Albiges, L. et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European urology* 2016; 70(2): 256-62.
32. James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D. et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine* 2017; 377(4): 338-351.
33. James, N. D., Sydes, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163-77.

34. Francini, E., Gray, K. P., Xie, W., Shaw, G. K., Valença, L. et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate* 2018; 78(12): 889-895.
35. Alhanafy, A. M., Zanaty, F., Ibrahim, R., Omar, S. Prognostic Factors for Hormone Sensitive Metastatic Prostate Cancer: Impact of Disease Volume. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(4): 1113-1118.
36. Alberta Health Services (AHS). Advanced/ Metastatic Prostate Cancer. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GU-010. Version 2 [online]. Stand: 07.2020. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu010-met-prostate.pdf> [Zugriff: 03.12.2020]. 2020.
37. Gillessen, S., Attard, G., Beer, T. M., Beltran, H., Bjartell, A. et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *European urology* 2020; 77(4): 508-547.
38. Armstrong, A. J., Szmulewitz, R. Z., Petrylak, D. P., Holzbeierlein, J., Villers, A. et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019; Jco1900799.
39. Davis, I. D., Martin, A. J., Stockler, M. R., Begbie, S., Chi, K. N. et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(2): 121-131.
40. Gravis, G., Boher, J. M., Chen, Y. H., Liu, G., Fizazi, K. et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 Studies. *European urology* 2018; 73(6): 847-855.
41. Hamilou, Z., Saad, F., Fizazi, K. Treatment of hormone-naive metastatic prostate cancer. *Current opinion in supportive and palliative care* 2018; 12(3): 334-338.
42. Kyriakopoulos, C. E., Chen, Y. H., Carducci, M. A., Liu, G., Jarrard, D. F. et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(11): 1080-1087.
43. Clarke, N. W., Ali, A., Ingleby, F. C., Hoyle, A., Amos, C. L. et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2019; 30(12): 1992-2003.

44. James, N., Ali, A., Ingleby, F., Hoyle, A., Calvert, J. et al. Abstract 855PD Docetaxel for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Results from long-term follow-up of non-metastatic (M0) patients in the STAMPEDE randomised trial. *Annals Of Oncology* 2019; 30 (Supplement_5).
45. Chi, K. N. ASCO GU 2019: Final Analysis of LATITUDE, A Phase III in Patients with Newly Diagnosed High-risk Metastatic Castration-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 2019. URL: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2019/asco-gu-2019-prostate-cancer/110261-asco-gu-2019-final-analysis-of-latitude-a-phase-iii-in-patients-with-newly-diagnosed-high-risk-metastatic-castration-naive-prostate-cancer-treated-with-abiraterone-acetate-prednisone-added-to-adt.html> [Zugriff: 18.05.2020]. 2019.
46. Sartor, O., Flood, E., Beusterien, K., Park, J., Webb, I. et al. Health-related quality of life in advanced prostate cancer and its treatments: biochemical failure and metastatic disease populations. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13(2): 101-12.
47. Shenoy, N., Kohli, M. Role of systemic chemotherapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Indian J Urol* 2016; 32(4): 257-261.
48. Clark, J. A., Wray, N., Brody, B., Ashton, C., Giesler, B. et al. Dimensions of quality of life expressed by men treated for metastatic prostate cancer. *Social science & medicine* (1982) 1997; 45(8): 1299-309.
49. Benedict, C., Traeger, L., Dahn, J. R., Antoni, M., Zhou, E. S. et al. Sexual bother in men with advanced prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *The journal of sexual medicine* 2014; 11(10): 2571-80.
50. Heidenreich, A., Witjes, W. P., Bjerklund-Johansen, T. E., Patel, A. Therapies used in prostate cancer patients by European urologists: data on indication with a focus on expectations, perceived barriers and guideline compliance related to the use of bisphosphonates. *Urologia internationalis* 2012; 89(1): 30-8.
51. Cheng, Y.-T., Hong, J.-H., Lu, Y.-C., Pu, Y.-S., Huang, C.-Y. et al. Impact of high-volume disease in Asian population with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Urological Science* 2018; 29(3): 136-144.
52. Sathianathan, N. J., Philippou, Y. A., Kuntz, G. M., Konety, B. R., Gupta, S. et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 10: Cd012816.
53. Inoue, T., Segawa, T., Kamba, T., Yoshimura, K., Nakamura, E. et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan. *Urology* 2009; 73(5): 1104-9.
54. Saad, F., Ivanescu, C., Phung, D., Loriot, Y., Abhyankar, S. et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2017; 20(1): 110-116.

55. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 27.1.2020 über die Änderung der mit dem Beschluss C(2019)257(final) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Erleada - Apalutamid“ [online]. Stand: 27.01.2020. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200127147155/dec_147155_de.pdf [Zugriff: 07.04.2020]. 2020.
56. Fukasawa, S., Suzuki, H., Kawaguchi, K., Noguchi, H., Enjo, K. et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: a subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. *Japanese journal of clinical oncology* 2018; 48(11): 1012-1021.
57. McNamara, M., Sweeney, C., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J. The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2018; 21(3): 306-318.
58. Harshman, L. C., Chen, Y. H., Liu, G., Carducci, M. A., Jarrard, D. et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(4): 376-382.
59. Morgans, A. K., Chen, Y. H., Sweeney, C. J., Jarrard, D. F., Plimack, E. R. et al. Quality of Life During Treatment With Chemohormonal Therapy: Analysis of E3805 Chemohormonal Androgen Ablation Randomized Trial in Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36(11): 1088-1095.
60. Botrel, T. E., Clark, O., Lima Pompeo, A. C., Horta Bretas, F. F., Sadi, M. V. et al. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2016; 11(6): e0157660.
61. Chi, K. N., Agarwal, N., Bjartell, A., Chung, B. H., Pereira de Santana Gomes, A. J. et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 381(1): 13-24.
62. Janssen-Cilag International NV. ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
63. So, A. I., Chi, K. N., Danielson, B., Fleshner, N. E., Kapoor, A. et al. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naïve and castration-sensitive prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2020; 14(2): 17-23.
64. Virgo, K. S., Rumble, R. B., de Wit, R., Mendelsohn, D. S., Smith, T. J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2021: 1-34.

65. AbZ-Pharma GmbH. Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.gelbe-liste.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
66. STADAPharm GmbH. FLUTA-cell[®] 250 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2017.
67. TEVA GmbH. Cyproteronacetat-GRY[®] 50 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
68. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Profact[®] Depot 6,3 mg: Fachinformation [online]. Stand: 03.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
69. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD[™] 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
70. AstraZeneca GmbH. Zoladex[®] 3,6 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2015.
71. Medipha Santé. Pamorelin[®] LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2019.
72. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
73. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 14.11.2019 über die Änderung der mit der Entscheidung K(95)2849(endg.) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Taxotere - Docetaxel“ [online]. Stand: 14.11.2019. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191114146391/dec_146391_de.pdf [Zugriff: 07.04.2020]. 2019.
74. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 15.11.2017 über die Änderung der mit dem Beschluss K(2011)6379(endg.) erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Zytiga - abirateron“ [online]. Stand: 15.11.2017. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139418/dec_139418_de.pdf [Zugriff: 08.04.2020]. 2017.
75. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Prostatakarzinom - Leitlinie [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.
76. Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P. et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020.
77. Shayegan, B. Prostate cancer, *ESMO* 2016. *Can Urol Assoc J* 2016; 10(11-12Suppl6): S231-S234.

78. Gravis, G., Boher, J.-M., Joly, F., Oudard, S., Albiges, L. et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(7_suppl): 140-140.
79. Gravis, G., Marino, P., Joly, F., Oudard, S., Priou, F. et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European Journal of Cancer* 2014; 50(5): 953-962.
80. Gelber, R. D., Gelman, R. S., Goldhirsch, A. A Quality-of-Life-Oriented Endpoint for Comparing Therapies. *Biometrics* 1989; 45(3): 781-795.
81. Marino, P., Sfumato, P., Joly, F., Fizazi, K., Oudard, S. et al. Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017; 84: 27-33.
82. Cheng, K. K. F., Lee, D. T. F. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011; 78(2): 127-137.
83. Casey, R. G., Corcoran, N. M., Goldenberg, S. L. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian journal of andrology* 2012; 14(2): 226-231.
84. Fukuta, F., Kitamura, H., Yanase, M., Taguchi, K., Takahashi, A. et al. Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan. *Japanese journal of clinical oncology* 2015; 45(7): 682-687.
85. Templeton, A. J., Vera-Badillo, F. E., Wang, L., Attalla, M., De Gouveia, P. et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials*. *Annals of Oncology* 2013; 24(12): 2972-2977.
86. Rulach, R. J., McKay, S., Neilson, S., White, L., Wallace, J. et al. Real-world uptake, safety profile and outcomes of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer. *BJU international* 2018; 121(2): 268-274.
87. Hagiwara, H., Sunada, Y. Mechanism of taxane neurotoxicity. *Breast Cancer* 2004; 11(1): 82-85.
88. Velasco, R., Bruna, J. Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Toxics* 2015; 3(2): 152-169.
89. Jordan, K., Jahn, F., Feyer, P., Karthaus, M., Leithold, C. et al. Antiemese bei medikamentöser Tumortherapie [online]. Stand: 03.2019. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antiemese-bei-medikamentoeser-tumortherapie/@/guideline/html/index.html> [Zugriff: 20.07.2020]. 2019.

90. Sanofi Mature IP. TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. Stand: 04.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
91. World Health Organization (WHO). World Cancer Report 2014 [online]. Stand: 2014. URL: <https://www.drugsandalcohol.ie/28525/1/World%20Cancer%20Report.pdf> [Zugriff: 15.04.2021]. 2014.
92. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 1999-2017 in Deutschland. [online]. Stand: 16.03.2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 16.04.2021]. 2021.
93. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe [online]. Stand: 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 15.04.2021]. 2013.
94. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe [online]. Stand: 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=AB58A8FEFCA55D428D7B6CBBDEF58A9.1_cid290?__blob=publicationFile [Zugriff: 15.04.2021]. 2017.
95. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe [online]. Stand: 2010. URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re2vZ21t28Ir8Y/PDF/22aJOdYnmXV0L.pdf [Zugriff: 15.04.2021]. 2010.
96. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe [online]. Stand: 2012. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 15.04.2021]. 2012.
97. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe [online]. Stand: 2015. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=F02E32C1C5024BCB7CDD8761A0202AF5.1_cid372?__blob=publicationFile [Zugriff: 15.04.2021]. 2015.
98. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). 1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2004-2017 in Deutschland. [online]. Stand: 16.03.2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 16.04.2021]. 2021.

99. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2004-2017 in Deutschland. [online]. Stand: 16.03.2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;j_sessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 16.04.2021]. 2021.
100. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). Mortalität, Fallzahlen für die Jahre 1999-2017 in Deutschland. [online]. Stand: 16.03.2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;j_sessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390 [Zugriff: 16.04.2021]. 2021.
101. Janssen-Cilag GmbH. Modul 3 A. Erleada® zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. Stand: 24.02.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3559/2020-02-24_Modul3A_Apalutamid.pdf [Zugriff: 23.06.2020]. 2020.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf [Zugriff: 01.04.2021]. 2020.
103. DOCXCELLENCE GmbH. UroCloud. Informationen [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.urocloud.de/informationen.html> [Zugriff: 18.04.2021]. 2021.
104. DOCXCELLENCE GmbH. Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Stand: 24.11.2020. 2020.
105. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C61: Prostatakarzinom. Inzidenz und Mortalität [online]. Stand: 25.01.2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC61_G-ICD-10-C61-Prostatakarzinom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf [Zugriff: 28.03.2021]. 2021.
106. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C61: Prostatakarzinom. Survival [online]. Stand: 27.01.2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC61_G-ICD-10-C61-Prostatakarzinom-Survival.pdf [Zugriff: 28.03.2021]. 2021.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom) [online]. Stand: 01.10.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6910/2020-10-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-538_TrG.pdf [Zugriff: 28.03.2021]. 2020.

108. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 24. März 2021 [online]. Stand: 24.03.2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.

109. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 30.09.2020 [online]. Stand: 04.01.2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff: 29.03.2021]. 2021.

110. Astellas Pharma GmbH. Herleitung der Zielpopulation. Stand: 2021. 2021.

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				
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal täglich)	365	1
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)				
<i>LHRH-Agonisten</i>				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	1
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich oder alle drei Monate)	4–12 (4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	1
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	1
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (alle zwei oder drei Monate)	4–6 (4x bei Gabe alle drei Monate und 6x bei Gabe alle zwei Monate)	1
<i>LHRH-Antagonisten</i>				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich)	12	1

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

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)
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA				
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)				
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12 (2x bei Gabe alle sechs Monate, 4x bei Gabe alle drei Monate und 12x bei monatlicher Verabreichung)	1
+ Ggf. NSAA				
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal täglich)	365	1
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (dreimal täglich)	1.095	1
<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>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Die Tabelle 3-13 beinhaltet sowohl das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid als auch die relevante ZVT einer konventionellen ADT ggf. in Kombination mit einem NSAA für das Anwendungsgebiet B gemäß der Herleitung der ZVT (siehe Abschnitt 3.1) im vorliegenden Indikationsgebiet:

- die konventionelle Androgendeprivation, mit oder ohne einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen (*M1-Stadium*) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)

oder

- die konventionelle Androgendeprivation, mit oder ohne einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (*nur für Patienten mit neu-diagnostizierten Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom*)

oder

- **die konventionelle Androgendeprivation ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid) (*nur für Patienten mit niedriger Tumorlast*)**

Bei nahezu allen Therapien handelt es sich um kontinuierliche Behandlungen, welche jedoch von unterschiedlicher Behandlungsdauer je Behandlung sind. In den Fachinformationen fast aller Wirkstoffe findet sich keine maximale Behandlungsdauer, sodass in der Folge von einer Therapiedauer von einem Jahr ausgegangen wird. Abweichungen werden im nächsten Abschnitt näher dargestellt. Sofern in der Fachinformation zwischen einer Anfangs- bzw. Erhaltungsdosis unterschieden wird, wird aufgrund der kontinuierlichen Gabe lediglich die Erhaltungsdosis beschrieben.

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Enzalutamid (Xtandi™) wird gemäß Fachinformation in einer Dosis von 160 mg (4 x 40 mg) als tägliche Einmalgabe in oraler Form empfohlen. Bei Patienten, welche nicht chirurgisch kastriert sind, soll während der Behandlung mit Enzalutamid die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen fortgesetzt werden. (1) Unberücksichtigt bleiben allerdings die Kosten für eine eventuelle, vorausgegangene Orchiektomie, da diese nicht zeitgleich erfolgt. Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und aus der Produktinformation von Xtandi™ keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wird entsprechend der Verfahrensordnung von einer ganzjährigen Therapie ausgegangen.

Als LHRH-Agonisten sind zur Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms in Deutschland Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin sowie die LHRH-Antagonisten Abarelix und Degarelix zugelassen. (2)

Konventionelle ADT

LHRH-Agonisten

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

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

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

Buserelin wird täglich (Profact® pro injectione: subkutan an Behandlungstagen 1 bis 7 in drei Einzeldosen pro Tag, Profact® nasal: ab 8. Behandlungstag sechsmal täglich zwei Sprühstöße)

oder als 2- (Profact[®] Depot 6,3 mg) bzw. 3-Monats-Depot (Profact[®] Depot 9,45 mg) verabreicht. (17-19) Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat für die dreimonatliche Verabreichung in der Packungsgröße N2 herangezogen.

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

LHRH-Antagonisten

Degarelix wird monatlich (FIRMAGON 80 mg bzw. FIRMAGON 120 mg [einmalig zwei Applikationen als Anfangsdosis]) verabreicht. (20) Für die vorliegende Kostenberechnung wird die Erhaltungsdosis von monatlich 80 mg FIRMAGON (N3-Packung), herangezogen.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Patienten mit mHSPC mit niedriger Tumorlast wird die konventionelle ADT + ggf. NSAA als ZVT in Betracht gezogen.

Konventionelle ADT

Die Angaben zu den LHRH-Agonisten Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Histrelin sowie den LHRH-Antagonisten Degarelix und Abarelix entsprechen den Angaben zur konventionellen Androgendeprivation unter dem zu bewertenden Arzneimittel. Es ergeben sich keine Abweichungen hinsichtlich des Behandlungsmodus.

+ *Ggf. NSAA*

Bicalutamid wird als Kombinationstherapie mit einem LHRH-Analogon täglich in einer Dosis von 50 mg verabreicht. (21) Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen die 90 Stück-Packung (N3) herangezogen.

Flutamid wird, ebenfalls in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation, dreimal täglich jeweils als 250 mg Tablette verabreicht. (22) Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen die 84 Stück-Packung (N3) herangezogen.

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			
<i>Enzalutamid</i>			
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal täglich)	365
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)			
<i>LHRH-Agonisten</i>			
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich oder alle drei Monate)	4–12
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (alle zwei oder drei Monate)	4–6
<i>LHRH-Antagonisten</i>			
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich)	12

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA			
Konventionelle ADT (LHRH-Analagon)			
Konventionelle ADT (LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal monatlich, alle drei Monate oder alle sechs Monate)	2–12
+ Ggf. NSAA			
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (einmal täglich)	365
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Kontinuierlich (dreimal täglich)	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</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. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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				
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,16 g	365 x 0,16 g = 58,40 g
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)				
<i>LHRH-Agonisten</i>				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,134 mg (Depotinjektion)	365 x 0,134 mg = 48,91 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,09 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 1 Dosierungseinheit für Depotarzneiformen	4 x 5 mg ^a = 20,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelin-acetat)	365 x 0,11 mg = 40,15 mg
<i>LHRH-Antagonisten</i>				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,50 mg
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA				
Konventionelle ADT (LHRH-Analagon)				
<i>LHRH-Agonisten</i>				
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,134 mg (Depotinjektion)	365 x 0,134 mg = 48,91 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,09 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 1 Dosierungseinheit für Depotarzneiformen	4 x 5 mg ^a = 20,00 mg
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelin-acetat)	365 x 0,11 mg = 40,15 mg
<i>LHRH-Antagonisten</i>				
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (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)
+ Ggf. NSAA				
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 50 mg	365 x 50 mg = 18,25 mg
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1	Amtliche DDD: 0,75 g	365 x 750 mg = 273,75 g
a: 3-Monats-Depotpräparat (LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspr.m.Implant.) Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; DDD: <i>Defined Daily Dose</i> ; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; mg: Milligramm; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

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 zum Verbrauch pro Gabe für alle Wirkstoffe in der Tabelle 3-15 basieren auf der *Defined Daily Dose (DDD)* und wurden der Anatomisch-therapeutisch chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt für das Jahr 2019 entnommen. (23) Der Jahresverbrauch pro Patient errechnet sich durch Multiplikation der DDD mit den Behandlungstagen pro Jahr.

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

Nach Angaben des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDo) beziehen sich die DDD für Buserelin-, Goserelin- und Triptorelin-haltige Depotimplantate bzw. Depotinjektionen auf die Base und einen Zyklus von 28 Tagen. Für Leuprorelin-haltige Depotarzneiformen wird abweichend zum Vorgehen der *World Health Organization (WHO)* die DDD auf eine Dosiseneinheit (entspricht einer Applikationsform) je Behandlungszeitraum festgesetzt. (23) Folglich ergibt sich für Leuprorelin auf Basis des 5 mg Depotimplantates (3 Monate) ein Jahresverbrauch von 20,0 mg (4 Dosiseneinheiten x je 5 mg je Applikation = 20,0 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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		
<i>Enzalutamid</i>		
Enzalutamid	PZN: 13980224 XTANDI™ 40 mg Filmtabletten 112 Filmtabletten zu 40 mg, N2 3.422,34 €	3.420,57 €
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogon)		
<i>LHRH-Agonisten</i>		
Triptorelin	PZN: 01164689 Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 944,17 €	890,74 €
Goserelin	PZN: 00244831 Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.013,29 €	956,03 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Leuprorelin	PZN: 13839626 LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, N2 730,51 €	641,81 €
Buserelin	PZN: 00577515 Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.027,87 €	969,80 €
<i>LHRH-Antagonisten</i>		
Degarelix	PZN: 06436514 FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 571,38 €	538,59 €
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA		
<i>Konventionelle ADT (LHRH-Analagon)</i>		
<i>LHRH-Agonisten</i>		
Triptorelin	PZN: 01164689 Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1 944,17 €	890,74 €
Goserelin	PZN: 00244831 Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.013,29 €	956,03 €
Leuprorelin	PZN: 13839626 LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, N2 730,51 €	641,81 €
Buserelin	PZN: 00577515 Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2 1.027,87 €	969,80 €

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

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>LHRH-Antagonisten</i>		
Degarelix	PZN: 06436514 FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 571,38 €	538,59 €
+ Ggf. NSAA		
Bicalutamid	PZN: 03575563 BICALUTAMID AbZ 50 mg Filmtabletten, 90 Stück, N3 156,40 €	154,63 €
Flutamid	PZN: 11874937 FLUTAMID biosyn Tabletten, 250 mg, 84 Stück, N3 37,39 €	33,54 €
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; PZN: Pharmazentralnummer; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

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

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Datenstand vom 01.04.2021. (24-31)

Die Kosten für patentgeschützte Arzneimittel berechnen sich wie folgt:

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenabgabepreis von Enzalutamid beträgt 3.422,34 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) und der Herstellerabgabepreis 2.745,34 €. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises werden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird. Im Falle von Enzalutamid fällt kein Herstellerrabatt an, da durch den Erstattungsbetrag mit Wirkung zum 01.05.2018 die gesetzlichen Abschläge nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V abgelöst wurden. Eine detaillierte Herleitung der GKV-Kosten kann Tabelle 3-17 entnommen werden.

Tabelle 3-17: Herleitung der Arzneimittelkosten für die GKV am Beispiel von Enzalutamid

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

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

Für die anderen Präparate wurde bei der Berechnung analog verfahren.

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

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

Eine Übersicht der Preiskomponenten bzw. eine vereinfachte Herleitung der GKV-Kosten der jeweiligen herangezogenen zweckmäßigen Vergleichspräparate findet sich in Tabelle 3-18.

Bei Wirkstoffen, die einem Festbetrag unterliegen, wurden der WEBAPO®LAUER-Taxe die Kosten derjenigen Packung für die Berechnung der Jahrestherapiekosten entnommen, welche auf dem Festbetrag lag. Lagen die Kosten mehrerer Packungen gleicher Packungsgröße auf dem Festbetrag, wurde diejenige Packung gewählt, welche die wirtschaftlichste war und somit nach Abzug der Rabatte die niedrigsten GKV-Kosten aufwies.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Darstellung der Berechnung der GKV-Kosten des Arzneimittels

Arzneimittel	Herstellerabgabepreis in Euro	Herstellerabschlag in Euro	Apothekeneinkaufspreis in Euro	Apothekenabschlag in Euro	Apothekerverkaufspreis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel						
Enzalutamid						
Enzalutamid (XTANDI™ 40 mg, 112 Stück)	2.745,34 €	0,00 €	2.783,84 €	1,77 €	3.422,34 €	3.420,57 €
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogon)						
LHRH-Agonisten						
Triptorelin (Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück)	738,05 €	51,66 € ^b	762,00 €	1,77 €	944,17 €	890,74 €
Goserelin (Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück)	792,72 €	55,49 € ^b	818,39 €	1,77 €	1.013,29 €	956,03 €

Arzneimittel	Hersteller- abgabe- preis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheke n- verkaufs- preis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
Leuprorelin (LEUPROLIN- ratiopharm 11,25 mg, 2 Stück)	569,05 €	34,14 € ^b 52,79 € ^c	587,68 €	1,77 €	730,51 €	641,81 €
Buserelin (Profact [®] Depot 9,45 mg, 2 Stück)	804,26 €	56,30 € ^b	830,29 €	1,77 €	1.027,87 €	969,80 €
<i>LHRH-Antagonisten</i>						
Degarelix (FIRMAGON 80 mg, 3 Stück)	443,19 €	31,02 € ^b	457,85 €	1,77 €	571,38 €	538,59 €

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

Arzneimittel	Hersteller- abgabe- preis in Euro	Hersteller- abschlag in Euro	Apotheken- einkaufs- preis in Euro	Apotheken- abschlag in Euro	Apotheke n- verkaufs- preis in Euro	GKV-Preis ^a nach Rabatten in Euro
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA						
Konventionelle ADT (LHRH-Analagon)						
<i>LHRH-Agonisten</i>						
Triptorelin (Pamorelin [®] LA 22,5 mg, 1 Stück)	738,05 €	51,66 € ^b	762,00 €	1,77 €	944,17 €	890,74 €
Goserelin (Zoladex [®] 10,8 mg, 2 Stück)	792,72 €	55,49 € ^b	818,39 €	1,77 €	1.013,29 €	956,03 €
Leuprorelin (LEUPROLIN- ratiopharm 11,25 mg, 2 Stück)	569,05 €	34,14 € ^b 52,79 € ^c	587,68 €	1,77 €	730,51 €	641,81 €
Buserelin (Profact [®] Depot 9,45 mg, 2 Stück)	804,26 €	56,30 € ^b	830,29 €	1,77 €	1.027,87 €	969,80 €
<i>LHRH-Antagonisten</i>						
Degarelix (FIRMAGON 80 mg, 3 Stück)	437,07 €	30,59 € ^b	451,54 €	1,77 €	571,38 €	538,59 €
+ Ggf. NSAA						
Bicalutamid (BICALUTAMID AbZ 50 mg Filmtabletten, 90 Stück)	114,97 €	0,00 €	119,29 €	1,77 €	156,40 € ^d	154,63 €
Flutamid (FLUTAMID biosyn Tabletten, 250 mg, 84 Stück)	20,83 €	2,08 € ^c	22,19 €	1,77 €	37,39 € ^d	33,54 €
<p>a: Der GKV-Preis entspricht dem Apothekenverkaufspreis abzüglich Herstellerrabatt und Apothekenabschlag. b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V c: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V d: Festbetrag (Stufe I)</p> <p>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>; mg: Milligramm; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

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 3-19 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine	Keine
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)				
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine	Keine
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA				
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)				
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine	Keine
+ Ggf. NSAA				
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine	Keine
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine	Keine
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. (22, 1, 10, 8, 20, 6, 19, 21)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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			
<i>Enzalutamid</i>			
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)			
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA			
<i>Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)</i>			
Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine
+ Ggf. NSAA			
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Keine	Keine
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Enzalutamid</i>					
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	44.588,40 € ^a	Keine	Keine	44.588,40 €
+ Konventionelle ADT (LHRH-Analogen)					
<i>LHRH-Agonisten</i>					
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.781,48 € ^b	Keine	Keine	1.781,48 €
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.912,06 € ^c	Keine	Keine	1.912,06 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.283,62 € ^d	Keine	Keine	1.283,62 €
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.939,60 € ^e	Keine	Keine	1.939,60 €
<i>LHRH-Antagonisten</i>					
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	2.154,36 € ^f	Keine	Keine	2.154,36 €
Gesamt	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	45.872,02 € – 46.742,76 €	Keine	Keine	45.872,02 € – 46.742,76 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
ZVT: Konventionelle ADT + ggf. NSAA					
Konventionelle ADT (LHRH-Analagon)					
<i>LHRH-Agonisten</i>					
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.781,48 € ^b	Keine	Keine	1.781,48 €
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.912,06 € ^c	Keine	Keine	1.912,06 €
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.283,62 € ^d	Keine	Keine	1.283,62 €
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.939,60 € ^e	Keine	Keine	1.939,60 €
<i>LHRH-Antagonisten</i>					
Degarelix	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	2.154,36 € ^f	Keine	Keine	2.154,36 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
+ Ggf. NSAA					
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	627,80 € ^g	Keine	Keine	627,80 €
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	438,00 € ^h	Keine	Keine	438,00 €
Gesamt	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.283,62 € – 2.782,16 €	Keine	Keine	1.283,62 € – 2.782,16 €
<p>Quelle zur Berechnung der Jahrestherapiekosten: (32)</p> <p>a: Tagestherapiekosten von 122,16 € (XTANDI™ 40 mg Filmtabletten, 112 Stück, N2) multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>b: 2 Packungen Pamorelin® LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 Stück, N1</p> <p>c: 2 Packungen Zoladex® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2</p> <p>d: 2 Packungen LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, N2</p> <p>e: 2 Packungen Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, N2</p> <p>f: 4 Packungen FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3</p> <p>g: Tagestherapiekosten von 1,72 € (BICALUTAMID AbZ 50 mg Filmtabletten, 90 Stück, N3) multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>h: Tagestherapiekosten von 1,20 € (FLUTAMID biosyn Tabletten, 250 mg, 84 Stück, N3) multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Im Folgenden werden die Rechenwege je Wirkstoff zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient dargestellt:

Zu bewertendes Arzneimittel

Enzalutamid

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

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

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

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

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

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

Konventionelle ADT

LHRH-Agonisten

Triptorelin

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

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

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

Goserelin

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

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

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

Leuprorelin

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

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

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

Buserelin

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

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

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

LHRH-Antagonisten

Degarelix

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

$$538,59 \text{ €} \times 4 = 2.154,36 \text{ €}$$

Die Jahrestherapiekosten für Degarelix betragen auf Basis von vier N3-Packungsgrößen jährlich 2.154,36 € pro Patient.

Insgesamt ergeben sich für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid in Kombination mit der konventionellen Androgendeprivation Jahrestherapiekosten in Höhe von 45.872,02 € – 46.742,76 € pro Patient. Die Bildung der Spanne erfolgte unter Berücksichtigung des günstigsten (Leuprorelin) sowie teuersten (Degarelix) LHRH-Analogen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Konventionelle ADT

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben zur konventionellen Androgendeprivation unter dem zu bewertenden Arzneimittel. Es ergeben sich keine Abweichungen hinsichtlich der Jahrestherapiekosten pro Patient.

+ Ggf. NSAA

Bicalutamid

Für die Behandlung mit Bicalutamid wird eine Tagesdosis von 50 mg empfohlen, welche 1 Tablette à 50 mg entspricht. Für die Kostenberechnung wird die Packung BICALUTAMID AbZ 50 mg, N3, welche 90 Tabletten enthält, herangezogen.

$$(154,63 \text{ €} : 90 \text{ Tabletten}) \times 1 \text{ Tablette} = 1,72 \text{ € pro Tag}$$

$$1,72 \text{ €} \times 365 = 627,80 \text{ € pro Jahr}$$

Somit betragen für Bicalutamid die Tagestherapiekosten 1,72 € und die Jahrestherapiekosten 627,80 € pro Patient bei 365 Verabreichungen pro Jahr.

Flutamid

Für die Behandlung mit Flutamid wird eine Tagesdosis von 750 mg empfohlen, welche 3 Tabletten à 250 mg entspricht. Für die Kostenberechnung wird die Packung FLUTAMID biosyn Tabletten, 250 mg, N3 (84 Stück) verwendet.

$$(33,54 \text{ €} : 84 \text{ Filmtabletten}) \times 3 \text{ Filmtabletten} = 1,20 \text{ € pro Tag}$$

$$1,20 \text{ €} \times 365 = 438,00 \text{ € pro Jahr}$$

Mit Tagestherapiekosten von 1,20 € ergeben sich für Flutamid Jahrestherapiekosten in der Höhe von 438,00 € pro Patient bei 365 Verabreichungen pro Jahr.

Für die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast ergibt sich insgesamt eine Spanne von 1.283,62 € – 2.782,16 €. Die untere Spanne bildet das günstigste LHRH-Analogon (Leuprorelin) und die obere Spanne das teuerste (Degarelix) LHRH-Analogon in Kombination mit dem teuersten NSAA (Bicalutamid).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Für die dem Anwendungsgebiet B zugrundeliegende relevante Patientenpopulation wird insgesamt von einer Zielpopulation in Höhe von 1.102–1.853 GKV-versicherten mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ausgegangen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist für die Zulassungserweiterung von Enzalutamid nicht valide abschätzbar, welcher Anteil der in Frage kommenden Patienten in der jeweiligen Patientenpopulation tatsächlich eine Behandlung mit Enzalutamid erhalten wird. Die Höhe des Marktanteils unterliegt insbesondere dem Einfluss der derzeitigen Versorgungssituation einschließlich der bereits vorhandenen Therapieoptionen für das mHSPC mit niedriger Tumorlast (ADT-Monotherapie, NSAA, Docetaxel, Apalutamid). Darüber hinaus existieren jedoch noch weitere Determinanten, die keine verlässliche Aussage zum Versorgungsanteil von Enzalutamid erlauben:

- zeitlicher Eingang in die Leitlinie sowie zeitlicher Eingang der Empfehlungen in die Versorgungspraxis
 - Therapieentscheidungen auf Basis individueller Patientenfaktoren lassen einen Versorgungsanteil nicht sicher schätzen.
 - Umsetzung der differenzierten Empfehlungen nach Tumorlast
- Patientenpräferenzen
- weitere Neuzulassungen.

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

Unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Faktoren, ist davon auszugehen, dass der Marktanteil von Enzalutamid unter dem möglichen Anteil auf Basis der evaluierten Größe der Zielpopulation liegen wird. Auch eine Differenzierung anhand der verschiedenen Patientenpopulationen kann schwer vorhergesagt werden. Da insgesamt ein konkreter Versorgungsanteil basierend auf der sich stetig verändernden Versorgungslandschaft nicht valide geschätzt werden kann, verzichtet Astellas auf eine nachfolgende Darstellung des Marktanteils sowie der Versorgungsanteile.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

Als Grundlage der Berechnung der Jahrestherapiekosten zu Lasten der GKV sowie der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Apothekenverkaufspreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der WEBAPO[®]LAUER-Steuer am 01.04.2021 entnommen.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2021. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale (inkl. vorläufiger) Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-266. Enzalutamid (Gespräch vom 11. November 2020). Stand: 13.01.2021. 2021.
3. Ipsen Pharma GmbH. Pamorelin® LA 3,75 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2019.
4. Ferring GmbH. DECAPEPTYL N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 08.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2019.
5. Medipha Santé. Pamorelin® LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2019.
6. Medipha Santé. Pamorelin® LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 07.2019. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2019.
7. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 3,6 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2015.
8. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2015. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2015.
9. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 7,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
10. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
11. Astellas Pharma Europe B.V. ELIGARD™ 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
12. Takeda GmbH. Enantone® Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 11.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.

13. Takeda GmbH. Sixantone[®] 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 11.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
14. Takeda GmbH. Trenantone[®] 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 11.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
15. GP PHARM, S.A. Lutrate[®] Depot 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2018.
16. GP PHARM, S.A. Lutrate[®] Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 08.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2018.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact[®] pro injectione/ Profact[®] nasal: Fachinformation [online]. Stand: 07.2016. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2016.
18. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Profact[®] Depot 6,3 mg: Fachinformation [online]. Stand: 03.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
19. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Profact[®] Depot 9,45 mg: Fachinformation [online]. Stand: 03.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
20. Ferring Pharmaceuticals A/S. FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
21. AbZ-Pharma GmbH. Bicalutamid AbZ 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 08.2020. URL: www.gelbe-liste.de [Zugriff: 30.03.2021]. 2020.
22. STADapharm GmbH. FLUTA-cell[®] 250 mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 07.2017. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2017.
23. Fricke, U., Günther, J., Niepraschk-von Dollen, K., Zawinell, A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021 [online]. Stand: 2021. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2021.pdf> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu XTANDI 40 mg Filmtabletten 112 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
25. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PROFACT Depot 9,45 mg 3-Monatsimplant.i.e.F.-Spr. 2X1 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
26. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ZOLADEX 10,8 mg 3-Monats Depot Implant.i.e.F.-Spr. 2 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.

27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu PAMORELIN LA 22,5 mg P.u.LM.z.H.e.Depot-Inj.-Susp. 1 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FIRMAGON 80 mg Plv.u.Lösungsm.z.Her.e.Inj.-Lsg. 3 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
29. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspr.m.Implant. 2 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
30. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BICALUTAMID AbZ 50 mg Filmtabletten 90 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
31. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FLUTAMID biosyn Tabletten 84 St [online]. Stand: 01.04.2021. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 30.03.2021]. 2021.
32. Astellas Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Stand: 2021. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiete

Xtandi™ ist angezeigt:

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe.

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

Sollte der Patient die Einnahme von Xtandi™ zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verschriebene Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

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

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren

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

Ältere Personen

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Die Anwendung von Enzalutamid war mit Krampfanfällen verbunden. Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

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

Sekundäre Primärtumore

In klinischen Studien wurden Fälle von sekundären Primärtumoren bei Patienten berichtet, die mit Enzalutamid behandelt wurden. In klinischen Phase-III-Studien waren die am häufigsten berichteten Ereignisse bei mit Enzalutamid behandelten Patienten, die auch häufiger als unter Placebo auftraten, Blasenkrebs (0,3 %), Adenokarzinom des Kolons (0,2 %), Übergangszellkarzinom (0,2 %) und Blasenübergangszellkarzinom (0,1 %).

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie während der Behandlung mit Enzalutamid Anzeichen von gastrointestinaler Blutung, makroskopischer Hämaturie oder andere Symptome wie Dysurie oder Harndrang bemerken.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Schwere Leberfunktionsstörung

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

Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen

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

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

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

Anwendung zusammen mit Chemotherapie

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome, wie zum Beispiel Hautausschlag oder Ödem von Gesicht, Zunge, Lippen oder Pharynx manifestierten. Schwere kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) wurden unter Enzalutamid berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich Hautreaktionen überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

CYP2C8-Inhibitoren

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

CYP3A4-Inhibitoren

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

CYP2C8- und CYP3A4-Induktoren

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

Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

Enzyminduktion

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Das Transportprotein P-gp könnte ebenso induziert werden und möglicherweise auch andere Transporter, z. B. *Multidrug Resistance-Associated Protein 2* (MRP2), *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und *Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1* (OATP1B1).

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

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

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

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

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

CYP1A2- und CYP2C8-Substrate

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

P-gp-Substrate

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

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

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

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

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

Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xtandi™ könnte einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, berichtet wurde. Patienten sollten auf das potenzielle Risiko eines psychischen oder neurologischen Ereignisses beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3-23: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

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

* Spontanmeldungen nach Markteinführung

** Beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfall

In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 22 von 4.168 Patienten (0,5 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen drei Patienten (0,1 %), die Placebo erhielten, und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt, einen Krampfanfall erlitten. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.

In der einarmigen Studie 9785-CL-0403 (UPWARD) zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten 1,6 % Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2 %) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate.

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

Ischämische Herzerkrankung

In randomisierten placebokontrollierten klinischen Studien trat bei 3,7 % der Patienten, die mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie behandelt wurden, eine ischämische Herzerkrankung auf im Vergleich zu 1,5 % der Patienten, die Placebo plus Androgenentzugstherapie erhielten. Bei 15 (0,4 %) Patienten, die mit Enzalutamid behandelt wurden, und 2 (0,1 %) Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kam es zu einer ischämischen Herzerkrankung mit Todesfolge.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

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

Überdosierung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der *European Public Assessment Report* (EPAR) liegt zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor. In der Produktinformation sind im Annex II die nachfolgend aufgelisteten Punkte bezüglich der Bedingungen des Inverkehrbringens enthalten.

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

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

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem Bewertungsbericht des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* (2) sowie dem *EU Risk Management Plan (RMP)* (3) entnommen.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
Nicht zutreffend				
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Nicht zutreffend				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Nicht zutreffend				

Tabelle 3-26: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Krampfanfälle	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte: 4.4, 4.7, 4.8 und 4.9 • Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 • Eine Empfehlung, dass die Entscheidung zur Therapieweiterführung bei Patienten mit Krampfanfällen von Fall zu Fall getroffen werden soll, wird in der Fachinformation im Abschnitt 4.4 und der Packungsbeilage in den Abschnitten 2 und 4 aufgeführt. • Begleitmedikationen, die mit einem höheren Risiko für Krampfanfälle verbunden sind, werden in der Packungsbeilage im Abschnitt 2 beschrieben. 	Keine
Stürze Nicht-pathologische Fraktur Ischämische Herzerkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) • Packungsbeilage, Abschnitt 4 (Nebenwirkungen) 	Keine

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Fachinformation von Enzalutamid (Xtandi™) (1), dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2) sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) (3) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2021. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Xtandi. EMA/CHMP/510072/2020. Stand: 25.02.2021. 2021.
3. Astellas Pharma B.V. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN. ENZALUTAMIDE (XTANDI®). Version 16.0. Stand: 28.04.2021. 2021.

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 3-27: 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	Bestimmung der Thromboplastinzeit aus dem Plasma (EBM-Ziffer 32113)	Seite 1; Abschnitt 4.4 „Wird Xtandi™ gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der <i>International Normalised Ratio</i> (INR)-Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).“	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Zur Ermittlung aller ärztlicher Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind, wurde die Fachinformation von Enzalutamid (Xtandi™) mit dem Stand vom 04.2021 herangezogen. (1)

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

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

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

Für die Bezeichnung ärztlicher Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Enzalutamid wurde die EBM-Version 2. Quartal 2021 mit dem Stand vom 01.04.2021 herangezogen. (2)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 04.2021. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 19.05.2021]. 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2021 [online]. Stand: 01.04.2021. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf [Zugriff: 18.04.2021]. 2021.